

3 '15

ТОМ 11

# ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

Рекомендации St. Gallen-2015

Стволовые опухолевые клетки – новые горизонты в прогнозе течения рака молочной железы

Возможности хирургического лечения местно-рецидивирующего и осложненного рака молочной железы

К вопросу о химиотерапии пограничных опухолей яичников

Редкие опухоли влагалища

Рак яичников: в поиске возможностей оптимизации лечения

# ПРОДЛЕВАЕТ ЖИЗНЬ

больным местно-распространенным  
и/или метастатическим ЭР+ РМЖ в постменопаузе\*

**Фазлодекс®**  
фулвестрант **500 мг**



**При рецидиве или первом прогрессировании заболевания  
после/на фоне проведенной терапии антиэстрогенами**

## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**Регистрационный номер:** ЛС-000855. **Торговое название препарата:** Фазлодекс® **Международное непатентованное название:** фулвестрант. **Лекарственная форма:** раствор для внутримышечного введения. Показания к применению: Местно-распространенный или диссеминированный рак молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фулвестранту или любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; беременность и период кормления грудью; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: при нарушениях функции почек и печени. Способ применения и дозы: внутримышечно, путем медленной (в течение 1-2 мин) инъекции. Содержимое 2-х шприцев последовательно вводится в правую и левую ягодичные области. **ВЗРОСЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ ЖЕНСКОГО ПОЛА (ВКЛЮЧАЯ ПОЖИЛОЙ ВОЗРАСТ): РЕКОМЕНДУЕМАЯ ДОЗА – 500 МГ 1 РАЗ В МЕСЯЦ. ПЕРВЫЙ МЕСЯЦ ТЕРАПИИ: 500 МГ 2 РАЗА В МЕСЯЦ (ВТОРОЕ ВВЕДЕНИЕ – ЧЕРЕЗ 2 НЕДЕЛИ ПОСЛЕ ПЕРВОЙ ДОЗЫ ПРЕПАРАТА).** Дозировку у особых категорий пациентов смотрите в полном варианте инструкции. **Побочное действие:** наблюдавшиеся нежелательные реакции представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1 - < 10\%$ ); нечасто ( $\geq 0,1 - < 1\%$ ). *Со стороны системы пищеварения:* очень часто – тошнота; часто – рвота, диарея, анорексия. *Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – ощущение жара (“приливы”), тромбоземболия. *Со стороны кожи и кожных придатков:* часто – сыпь. *Местные реакции:* очень часто – реакции в месте введения препарата, включая слабо выраженные транзиторные боль и воспаление; нечасто – кровотечение, гематома в месте введения. *Со стороны мочеполовой системы:* часто – инфекции мочевыводящих путей; нечасто – вагинальный кандидоз, бели, вагинальные кровотечения. *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень часто – повышение активности “печёночных” ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы); часто – повышение концентрации билирубина; нечасто – печеночная недостаточность, гепатит, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы. *Прочие:* очень часто – астения; часто – головная боль, реакции повышенной чувствительности (отеки, крапивница). **Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.**

Дальнейшая информация предоставляется по требованию. Дата утверждения – 26.12.2012

**\*Применение Фазлодекса 500 мг обеспечивает увеличение общей выживаемости больных по сравнению с применением Фазлодекса 250 мг (ОР 0.81 (95%ДИ 0.69-0.96),  $p=0.016$  (номинальное значение). Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Presented at: 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2012; San Antonio, Texas. Abstract S1-4**

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»  
Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: 7 (495) 799 56 98,  
www.astrazeneca.ru

FAS-675024011-10/02/2015

AstraZeneca

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, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI

С 2006 года журнал «Опухоли женской репродуктивной 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 том числе EBSCO



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОМАММОЛОГОВ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

## МАММОЛОГИЯ

### 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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (Москва, Россия)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Артамонова Елена Владимировна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», член Российского общества онкомаммологов, 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 «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

**Владимиров Владимир Иванович** — д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ, заведующий дневным стационаром ГБУЗ СК «Пятигорский онкологический диспансер», член Российского общества онкомаммологов, 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 «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Адрес редакции:  
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Статьи направлять по адресу:  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, 24, а/я 35,  
e-mail: [redactor@abvpress.ru](mailto:redactor@abvpress.ru)

Заведующая редакцией  
Е.А. Иванова

Корректор В.Е. Ефремова  
Дизайн Е.В. Степанова  
Верстка Е.А. Прокофьева  
Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
Руководитель проекта  
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@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 (Print)  
ISSN 1999-8627 (Online)

3<sup>ТОМ 11</sup>  
'15

Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Том 11. № 3. 1–96

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии  
ООО «Тверская Фабрика Печати»

Тираж 3000 экз.

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.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 радиохирургии 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)

**Нечужкин Михаил Иванович** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий отделением радиохирургии 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)

**Семглазов 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)

**Тулицын Николай Николаевич** – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

**Тюлядин 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

**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)

**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)

**Высокая 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 НМИРЦ Минздрава России (Москва, Россия)

**Ратиани Мурман Семенович** – доктор медицины, зав. отделением онкохирургии ООО «Даугавпилсская региональная больница» (Рига, Латвия)

**Семглазов 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)

## ГИНЕКОЛОГИЯ

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

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

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

**Адамян 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)

**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)

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

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

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

**Коломиец Лариса Александровна** — д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогинекологии ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (Томск, 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 НМИРЦ Минздрава России (Обнинск, Россия)

**Лактионов 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 НМИРЦ Минздрава России (Москва, Россия)

**Титова Вера Алексеевна** — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории радиохирургии и внутрисполостных 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)

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

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

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**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)

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

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

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

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



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

## НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



## НАШИ КНИГИ



Книги и другие 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](mailto:abv@abvpress.ru)

## НАШИ САЙТЫ



[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)



[www.oncoproct.ru](http://www.oncoproct.ru)



[www.roou.ru](http://www.roou.ru)



[www.hnonco.ru](http://www.hnonco.ru)



[www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)



[www.urotoday.ru](http://www.urotoday.ru)



[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)



[www.breastcancersociety.ru](http://www.breastcancersociety.ru)

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses)

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI)

In 2006, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO



QUARTERLY SCIENTIFIC - AND - PRACTICAL JOURNAL

# TUMORS

## FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

m a m m o l o g y | g y n e c o l o g y

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

### MAMMOLOGY

#### 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 National Medical Research Radiological Center, President of the Russian Association of Breast Disease Specialists, President of the Russian Association of Radiologists (Moscow, Russia)

#### EXECUTIVE EDITOR

**Zikiryakhodzhaev 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 National Medical Research Radiological Center (Moscow, Russia)

#### EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

PUBLISHED SINCE 2006

#### Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,  
Moscow, 115478. Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Articles should be sent  
to the private box 35,  
24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478  
or e-mail: [redactor@abvpress.ru](mailto:redactor@abvpress.ru)

Managing Editor E.A. Ivanova  
Proofreader V.E. Efremova  
Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.A. Prokofieva  
Subscription & Distribution Service  
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

Project Manager  
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@abvpress.ru)  
The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance  
of Communications, Information Technologies,  
and Mass Media (PII No. ФС 77-36991  
dated 21 July 2009).

If materials are reprinted in whole or in part,  
reference must necessarily be made to

the "Opukholi Zhenskoy Reproduktivnoy Systemy".  
The editorial board is not responsible  
for advertising content.  
The authors' point of view given  
in the articles may not coincide  
with the opinion of the editorial board.  
The editorial board is not responsible  
for advertising content.  
The authors' point of view given  
in the articles may not coincide  
with the opinion of the editorial board.

ISSN 1994-4098 (Print)  
ISSN 1999-8627 (Online)

3<sup>Vol. 11</sup>  
15

Opukholi Zhenskoy  
Reproduktivnoy Systemy. 2015.  
Volume 11. No 3. 1-96

© PH "ABV-Press", 2015

Pressa Rossii catalogue index:  
42166

Printed at the Tver  
Printing Factory

3,000 copies

[www.ojrs.abvpress.ru](http://www.ojrs.abvpress.ru)

**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)

## 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)

**Zikiryakhodzhaev 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 National Medical Research Radiological 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)

## GYNECOLOGY

### 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

- 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 National Medical Research Radiological 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 National Medical Research Radiological 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, National Medical Research Radiological 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

- 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**

*Е.А. Маслюкова, С.И. Заброда, Л.И. Корытова, К.М. Пожарисский, Г.А. Раскин, О.В. Корытов*  
**Стволовые опухолевые клетки – новые горизонты в прогнозе течения рака молочной железы** .....10

*З.Н. Никифорова, И.А. Кудрявцев, В.Е. Шевченко*  
**miR-21 и miR-155 в регуляции TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнального пути в линии клеток рака молочной железы с различным метастатическим потенциалом.** ....15

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

*Л.А. Аирафян, Н.А. Бабаева, И.Б. Антонова, О.А. Овчинникова, О.И. Алешикова, Т.А. Моцкобили, И.Н. Кузнецов*  
**Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции** .....22

**ЛЕЧЕНИЕ**

*В.П. Летягин, И.В. Колядина, И.В. Высоцкая*  
**Возможности хирургического лечения местно-рецидивирующего и осложненного рака молочной железы** .....30

*П.В. Копосов*  
**Супрессия функции яичников: насколько она необходима у пременопаузальных пациенток, страдающих операбельным гормоночувствительным раком молочной железы?** .....35

*В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, Т.Ю. Семиглазова, П.В. Криворотько, К.С. Николаев*  
**Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen-2015, адаптированные экспертами Российского общества онкоммаммологов** .....43

**ГИНЕКОЛОГИЯ**

**ПРОБЛЕМА**

*С.А. Кузнецов, И.Ж. Шубина, Л.Т. Мамедова, А.Н. Грицай, Р.Ю. Насырова, М.В. Киселевский, В.В. Кузнецов*  
**Неoadьювантная химиотерапия при распространенном раке яичников: данные литературы и исследования *in vitro*.** .....61

**ДИАГНОСТИКА**

*Р.И. Князев, И.И. Бокин, В.В. Баринов*  
**Роль матриксной металлопротеиназы 7 при раке яичников (обзор литературы)** .....67

**ЛЕЧЕНИЕ**

*И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе, Л.А. Мещерякова*  
**Пограничные опухоли яичников: вопросы химиотерапии и прогноза** .....72

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ**

*С.О. Никогосян, Т.Ш. Тагибова, О.А. Анурова, А.А. Маркович, Л.И. Короленкова, В.В. Кузнецов*  
**Нейроэндокринные опухоли влагалища** .....76

**ОПЫТ РЕГИОНОВ**

*В.С. Наврузова*  
**Анализ результатов хирургического лечения рака шейки матки пациенток фертильного возраста** .....87

**MAMMOLOGY**

**TOPICAL ISSUE**

*E.A. Maslyukova, S.I. Zbroda, L.I. Korytova, K.M. Pozharissky, G.A. Raskin, O.V. Korytov*  
**Cancer stem cells are new vistas for predicting the course of breast cancer** .....10

*Z.N. Nikiphorova, I.A. Kudryavtsev, V.E. Shevchenko*  
**miR-21 and miR-155 in the regulation of TGF-β1/SMAD signaling pathway of the line breast cancer cells with different metastatic potential** .....15

**ORIGINAL REPORTS**

*L.A. Ashrafyan, N.A. Babaeva, I.B. Antonova, O.A. Ovchinnikova, O.I. Aleshikova, T.A. Motokobili, I.N. Kuznetsov*  
**The balance of estrogen metabolites in breast cancer and the ways of its correction** .....22

**TREATMENT**

*V.P. Letyagin, I.V. Kolyadina, I.V. Vysotskaya*  
**Possibilities of surgical treatment for locally recurrent and complicated breast cancer** .....30

*P.V. Kopusov*  
**Ovarian function suppression: To what extent is it necessary for premenopausal patients with operable hormone-sensitive breast cancer?** .....35

*V.F. Semiglazov, R.M. Paltuev, V.V. Semiglazov, G.A. Dashyan, T.Yu. Semiglazova, P.V. Krivorotko, K.S. Nikolaev*  
**General St. Gallen-2015 guidelines for the treatment of early breast cancer (adapted by the experts of the Russian Society of Breast Oncologists)** .....43

**GYNECOLOGY**

**PROBLEM**

*S.A. Kuznetsov, I.Zh. Shubina, L.T. Mamedova, A.N. Gritsai, R.Yu. Nasyrova, M.V. Kiselevsky, V.V. Kuznetsov*  
**Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: Literature data and *in vitro* studies.** .....61

**DIAGNOSIS**

*R.I. Knyazev, I.I. Bokin, V.V. Barinov*  
**Role of Matrix Metalloproteinase 7 in ovarian cancer (review of literature).** .....67

**TREATMENT**

*I.Yu. Davydova, V.V. Kuznetsov, A.I. Karseladze, L.A. Meshcheryakova*  
**Borderline ovarian tumors: the issues of chemotherapy and prognosis** .....72

**CLINICAL LECTURE**

*S.O. Nikogosyan, T.Sh. Tagibova, O.A. Anurova, A.A. Markovich, L.I. Korolenkova, V.V. Kuznetsov*  
**Neuroendocrine tumors of the vagina** .....76

**REGIONAL EXPERIENCE**

*V.S. Navruzova*  
**Results of surgical treatment of cervical cancer patients of childbearing age** .....87

## Стволовые опухолевые клетки – новые горизонты в прогнозе течения рака молочной железы

Е.А. Маслюкова<sup>1</sup>, С.И. Заброда<sup>1</sup>, Л.И. Корытова<sup>1</sup>, К.М. Пожариский<sup>1</sup>, Г.А. Раскин<sup>1</sup>, О.В. Корытов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;

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

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;

Россия, 195009, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 5

**Контакты:** Сергей Иванович Заброда [zabrodasergey@yandex.ru](mailto:zabrodasergey@yandex.ru)

Несмотря на прогресс в лечении рака молочной железы (РМЖ) с помощью комбинированного подхода с учетом морфологических данных, отдаленные метастазы могут развиваться у 30–90 % пациентов с первичным РМЖ, даже на ранних стадиях данного заболевания. Одной из версий, которые могли бы по крайней мере частично объяснить неэффективность лечения, является теория раковых стволовых клеток (*cancer stem cells*). Эта теория предполагает, что рак может возникать и развиваться из небольшой части стволовых клеток, которые способны вызывать рост опухоли, а также влиять на резистентность к химио- и лучевой терапии. Раковые стволовые клетки были идентифицированы в различных злокачественных опухолях, включая РМЖ, рак простаты, толстой кишки, поджелудочной железы, головы и шеи, меланому и множественные миеломы.

В настоящем исследовании мы проанализировали экспрессию альдегиддегидрогеназы 1-го типа (ALDH1) у больных РМЖ. Кроме того, исследовали взаимосвязь между наличием этого маркера и клинико-патологическими особенностями РМЖ. В исследование были включены 83 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T1–4N0–3M0), получавшие лечение с 2005 по 2009 г. В целях обнаружения стволовых раковых клеток проводилось иммуногистохимическое исследование ALDH1 в 83 гистологических образцах, полученных при биопсии у больных РМЖ, пролеченных в ФГБУ РНЦРХТ. Иммуногистохимическое исследование выполнялось по разработанному протоколу. Анализ зависимости времени до возникновения метастазов от экспрессии ALDH1 показал статистически достоверное уменьшение времени до прогрессирования заболевания при высокой экспрессии ALDH1 (*high*) у больных РМЖ по сравнению с группой больных с низкой экспрессией ALDH1 (*low*). Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке общей выживаемости. Выживаемость больных, у которых опухолевые клетки имели экспрессию ALDH1 меньше 1 %, была статистически выше, чем в группе больных, где выявлялась высокая экспрессия ALDH1 – больше 1 %.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, стволовые опухолевые клетки, ALDH1, резистентность к химиотерапии, резистентность к лучевой терапии

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-3-10-14

### Cancer stem cells are new vistas for predicting the course of breast cancer

E.A. Maslyukova<sup>1</sup>, S.I. Zabroda<sup>1</sup>, L.I. Korytova<sup>1</sup>, K.M. Pozharitsky<sup>1</sup>, G.A. Raskin<sup>1</sup>, O.V. Korytov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia;

70 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;

<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia;

5 Academician Lebedev St., Saint Petersburg, 195009, Russia

Despite progress in treating breast cancer (BC) using a combined approach in view of morphological findings, distant metastases may develop in 30–90 % of patients with primary BC even at its early stages. The cancer stem cell (CSC) theory is one of the versions that could at least partially explain therapeutic inefficiency. This theory suggests that cancer may occur and arise from a small proportion of stem cells that are able to induce tumor growth and to affect resistance to chemo- and radiotherapy. CSCs were identified in different malignant tumors, including BC, cancer of the prostate, colon, pancreas, head and neck, melanoma, and multiple myelomas.

This investigation analyzed aldehyde dehydrogenase type 1 (ALDH1) expression in patients with BC. Moreover, the investigators examined the relationship between this marker and the clinical and pathological features of BC. The investigation enrolled 83 locally advanced BC (T1–4N0–3M0) patients treated in 2005 to 2009. To detect CSCs, 83 histological specimens obtained at biopsy in BC patients treated at the Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies underwent immunohistochemical examination for ALDH1 according to the developed protocol. Analysis of a relationship between time to metastases and ALDH1 expression showed a statistically significant decrease in time to disease progression in BC patients with high ALDH1 expression versus those with low ALDH1 expression. The similar trend was observed in overall survival. The survival of patients with less than 1 % ALDH1 expression in the cancer cells was statistically higher than that in the patients with high ALDH1 expression (more than 1 %).

**Key words:** breast cancer, cancer stem cells, ALDH1, chemotherapy resistance, radiotherapy resistance

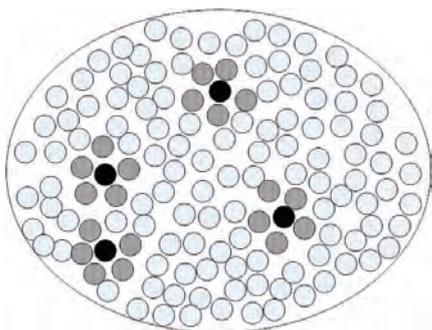
## Введение

Рак молочной железы (PMЖ) в настоящее время занимает 1-е место среди причин смерти от рака у женщин и является гетерогенным заболеванием, которое подразделяется на различные гистологические подтипы [1].

Несмотря на прогресс в лечении PMЖ с помощью комбинированного подхода с учетом морфологических данных, отдаленные метастазы могут развиваться у 30–90 % пациентов с первичным PMЖ, даже на ранних его стадиях. Одной из версий, которые могли бы по крайней мере частично объяснить неэффективность лечения, является теория раковых стволовых клеток (cancer stem cells, CSC). Эта теория предполагает, что рак может возникать и развиваться из небольшой части стволовых клеток, которые способны вызывать рост опухоли, а также влиять на резистентность к химио- и лучевой терапии (рис. 1) [2, 3].

CSC были идентифицированы в различных злокачественных опухолях, включая PMЖ, рак простаты, толстой кишки, поджелудочной железы, головы и шеи, меланому и множественные миеломы [4–6]. В 2003 г. M. Al-Hajj и соавт. впервые использовали CD24 и CD44 в качестве клеточно-поверхностных маркеров стволовых клеток [7]. CD24 и CD44 используются для выделения клеток со свойствами стволовой клетки из множественных типов опухоли, включая PMЖ, рак простаты, кишечника, поджелудочной железы и сквамозно-клеточные карциномы головы и шеи. C. Ginestier и соавт. показали, что альдегиддегидрогеназа 1-го типа (ALDH1) может быть лучшим маркером для характеристики стволовых клеток PMЖ, высокое содержание которых в опухоли является предиктором плохого прогноза [2].

Высокая экспрессия ALDH1 коррелирует с более агрессивными подтипами PMЖ [8]. В работах разных авторов было показано, что более высокая экспрессия ALDH1 связана с резистентностью к химиотерапии и низкой выживаемостью [9, 10].



**Рис. 1.** Схема цитологического состава опухоли согласно стволовой клеточной концепции канцерогенеза. Основную массу составляют пролиферирующие опухолевые клетки на разных ступенях дифференцировки (светлые круги). CSC обозначены черным цветом, их минимальное количество. Крапчатые клетки – предшественники, происходящие из CSC, которые дают начало всей остальной клеточной популяции

В настоящее время становится очевидным, что обычная гистологическая оценка рака, включая тип опухоли, ее дифференцировку и стадию, не всегда является адекватной для предсказания поведения PMЖ. Влияние новых информативных диагностических и прогностических маркеров по-новому представляет современные проблемы патологии PMЖ.

**Цель исследования** – выявить зависимости между выраженностью экспрессии ALDH1 в опухолевых клетках, временем до прогрессирования и выживаемостью.

## Материалы и методы

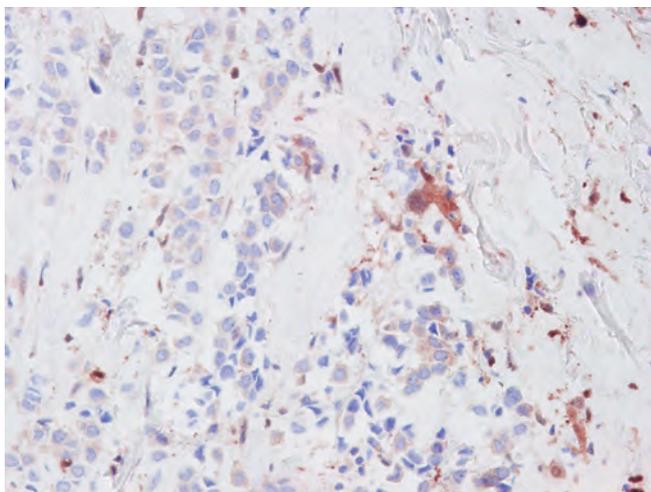
В настоящем исследовании мы проанализировали экспрессию ALDH1 у больных PMЖ. Кроме того, исследовали взаимосвязь между наличием этого маркера и клинико-патологическими особенностями PMЖ.

В исследование были включены 83 пациентки с местно-распространенным PMЖ (T1–4N0–3M0), находившиеся на лечении с 2005 по 2009 г. Критериями включения являлись гистологически подтвержденный диагноз инвазивного PMЖ, возраст старше 18 лет, ECOG 0 или 1. Все необходимые клинические данные были получены при детальном изучении медицинской документации, а также при динамическом наблюдении пациенток.

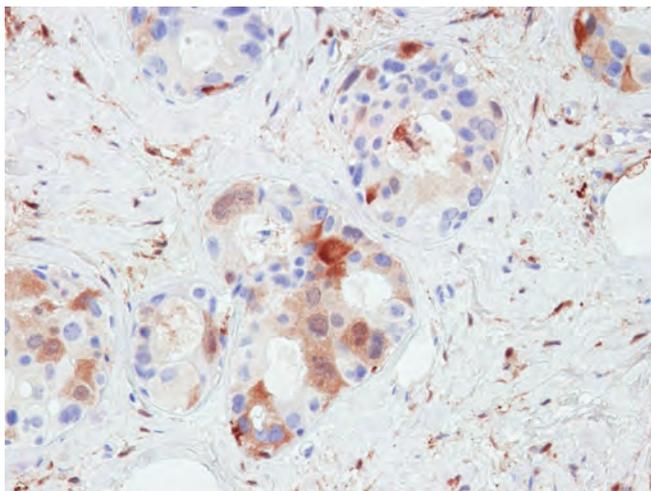
Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 8. Для сравнения клинико-морфологических характеристик среди групп ALDH1 (high) и ALDH1 (low) использовались критерий  $\chi^2$  и тест Фишера. Общая выживаемость (ОВ) была определена как продолжительность жизни (в месяцах) между датой постановки диагноза и датой смерти. Для построения кривых выживания использовали Метод Каплана–Майера, а тесты Кокса и Вилкоксона – для оценки статистических различий между этими 2 группами. Величина  $p < 0,005$  считалась статистически значимой.

## Иммуногистохимическое исследование

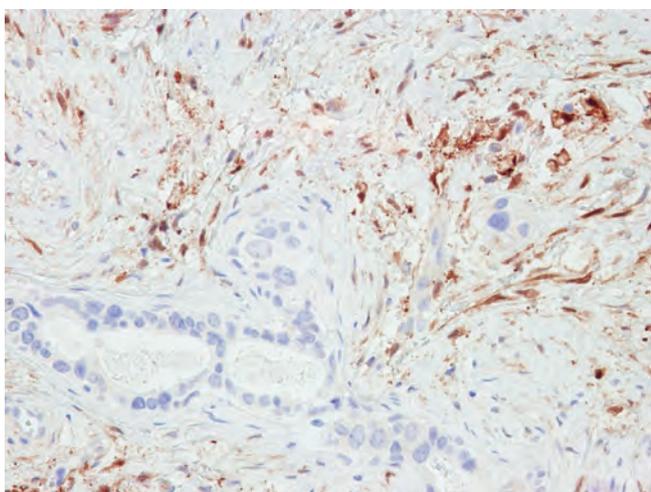
В целях обнаружения CSC проводилось иммуногистохимическое исследование ALDH1 в 83 гистологических образцах, полученных при биопсии у больных PMЖ, пролеченных в ФГБУ РНЦРХТ. Иммуногистохимическое исследование выполнялось по разработанному протоколу. Антитело к ALDH1 было кроличьим моноклональным (клон EP1932Y), разведение 1:200. Инкубация антитела проводилась в условиях холодильной камеры (4–8 °С) в течение ночи, что являлось особенностью методики. Оценка иммуногистохимического окрашивания осуществлялась путем подсчета числа позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток (рис. 2–4). Количество окрашенных клеток более 1 % относилось к группе с высоким содержанием CSC – ALDH1 (high) (1-я группа), менее 1 % – с низким содержанием –



**Рис. 2.** Положительная экспрессия ALDH1 – 1 % позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток



**Рис. 3.** Положительная экспрессия ALDH1 – 20 % позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток



**Рис. 4.** Отсутствие экспрессии ALDH1 – 0 % позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток

ALDH1 (low) (2-я группа). В 1-ю группу вошли 16 пациенток, во 2-ю – 67.

По течению заболевания пациенток разделили на группу благоприятного прогноза – 20 больных, которые не имели метастазов в течение 5 лет после хирургического лечения, и группу неблагоприятного прогноза – 63 пациентки, у которых метастазы возникли в течение 5 лет после установления диагноза.

### Результаты

Для разделения больных на подтипы РМЖ (люминальный А, люминальный В, HER-2-позитивный люминальный, ErbB-2 нелюминальный и трижды негативный) применялись рекомендации St. Gallen (2011) [11]. Большинство больных в обеих группах (80,7 %) имели гормоноположительные опухоли и относились к типу люминальный А или люминальный В. Индекс Ki-67 в группе благоприятного прогноза колебался в интервале от 2 до 50 %, среднее значение составило 13,6 %. В группе больных неблагоприятного прогноза минимальное значение Ki-67 составило 2 %, максимальное – 80 %, среднее – 20,4 %. В группе больных, где метастазы не возникли в течение 5 лет, низкие значения пролиферативного индекса (Ki-67 < 14) встречались достоверно чаще, чем в группе плохого прогноза ( $p = 0,0123$ ). В группе больных с благоприятным прогнозом (метастазы не возникли в течение 5 лет) CSC не были выявлены ни в одном случае. В группе пациенток с неблагоприятным прогнозом (у всех в течение 5 лет появились отдаленные метастазы) высокое содержание ALDH1 установлено в 16 образцах опухолевой ткани, взятой при биопсии. Это свидетельствует о прогностической значимости данного маркера ( $p = 0,0121$ ; табл. 1)

При анализе клинико-патологических характеристик больных РМЖ с учетом экспрессии ALDH1 не было отмечено каких-либо статистически значимых различий в отношении наличия или отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов, категории Т, подтипа РМЖ и индекса Ki-67. Однако выявлена следующая закономерность: высоко и умеренно дифференцированные опухоли чаще встречались в группе ALDH1 (low), тогда как низкодифференцированные – в группе ALDH1 (high) ( $p = 0,006$ ; табл. 2).

Анализ зависимости времени до возникновения метастазов от экспрессии ALDH1 показал статистически достоверное уменьшение времени до прогрессирования заболевания при экспрессии ALDH1 (high) у больных РМЖ по сравнению с группой больных с экспрессией ALDH1 (low).

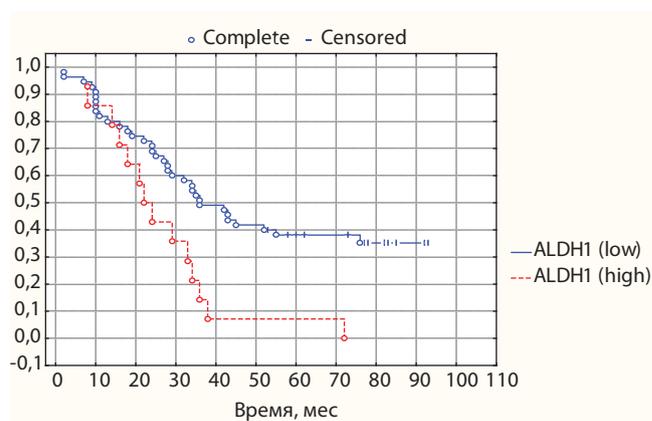
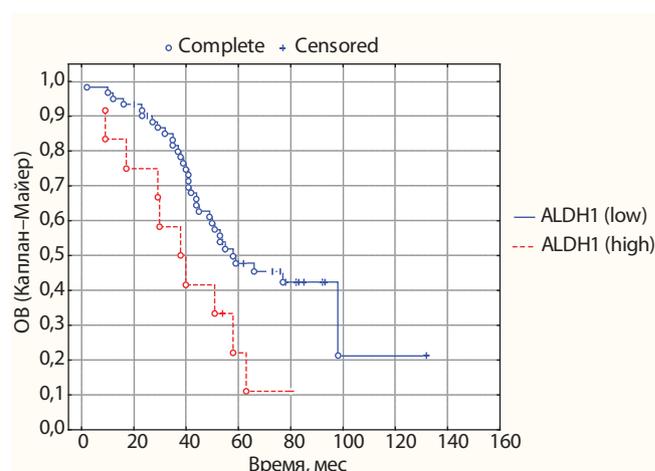
Cox's F-Test: T1 = 43,15441; T2 = 6,845593; F (70, 28) = 2,521588;  $p = 0,00401$ . Gehan's Wilcoxon Test: WW = 278,00; Sum = 1062E2, Var = 17430, Test statistic = 2,101909;  $p = 0,03556$  (рис. 5).

**Таблица 1.** Клинико-патологические характеристики больных РМЖ

Характеристика	Группа благоприятного прогноза	Группа неблагоприятного прогноза	<i>p</i>
Возраст, годы: < 50 > 50	5 15	20 43	0,566
Стадия T: T1 T2 T3 T4	5 5 2 8	25 20 6 12	0,208
Статус лимфоузлов: N (+) N (-)	17 3	52 11	0,798
Гистологический тип: протоковый дольковый	17 3	60 3	0,123
Люминальный A Люминальный B HER-2 люминальный ErbB-2 Трижды негативный	14 2 2 0 2	28 23 2 3 7	0,093
Степень злокачественности: 1 или 2 3	17 3	58 5	0,351
Ki-67: > 14 % ≤ 14 %	5 15	36 27	0,0123
ALDH1 (high) ALDH1 (low)	0 20	16 47	0,0121

**Таблица 2.** Клинико-патологические характеристики больных РМЖ с учетом экспрессии CSC

Признак	Статус	ALDH1 (high)	ALDH1 (low)	<i>p</i>
Регионарные лимфатические узлы	0 1	14 2	55 12	0,603
Стадия	T1 T2 T3 T4	4 4 1 7	25 22 7 13	0,313
Подтип РМЖ	Люминальный A Люминальный B HER-2 люминальный ErbB-2 Трижды негативный	7 7 0 1 1	35 18 4 2 8	0,539
Ki-67	> 14 % ≤ 14 %	5 11	32 35	0,232
Степень злокачественности	1 или 2 3	13 3	62 5	0,006


**Рис. 5.** Время до прогрессирования (возникновения метастазов) у больных РМЖ в зависимости от экспрессии ALDH1

**Рис. 6.** ОВ больных РМЖ в зависимости от экспрессии ALDH1 в опухоли

Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке ОВ. Выживаемость больных, у которых опухолевые клетки имели экспрессию ALDH1 меньше 1 %, была статистически выше, чем в группе больных, где выявлялась экспрессия ALDH1 больше 1 %. Достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждалась тестами Gehan's Wilcoxon и Cox's F-Test.

Gehan's Wilcoxon Test:  $WW = 258,00$ ;  $Sum = 1091E2$ ,  $Var = 15\ 190$ ; Test statistic = 2,089319;  $p = 0,03668$ . Cox's F-Test:  $T1 = 38,92074$ ;  $T2 = 5,079257$ ;  $F(66, 20) = 2,322025$ ;  $p = 0,01904$  (рис. 6).

### Обсуждение

Важным свойством CSC является их способность к самообновлению и генерации гетерогенной популяции раковых клеток. Пролиферация является важной характеристикой в биологии опухолей [8]. ALDH1-положительные раковые клетки высоко клоногенные и онкогенные при исследовании *in vitro*. Хотя ALDH1-положительные клетки РМЖ, как полагают, непосредственно отвечают за рост

раковых клеток *in vitro*, оценка ALDH1 в опухолевых клетках в естественных условиях до сих пор проводилась на небольшом клиническом материале. В настоящем исследовании высокая положительная экспрессия ALDH1 наблюдалась в 13,28 % (16 из 83) гистологических образцов инвазивной протоковой карциномы. Доля образцов положительного окрашивания для ALDH1 согласуется с выводами, полученными при исследовании других опухолей, таких как опухоли головы и шеи, при этом выше, чем субпопуляции ALDH1-позитивных клеток у пациентов с раком мочевого пузыря или легких [9, 12–14]. Клиническое описание фенотипа ALDH1 представляет интерес для дополнительного прогноза течения заболевания. Так, например, в работе М. Sakakibara и соавт. была продемонстрирована корреляционная связь между повышенной экспрессией ALDH1 в опухолевых клетках со степенью злокачественности и стадией у больных РМЖ. У пациенток с высокой экспрессией ALDH1 чаще наблюдалось возникновение рецидивов и были менее продолжительными сроки выживаемости [14]. В параллельных исследованиях Е. Rozetkova (2007) и Р. Sansone (2007) опухоли с высоким содержанием ALDH1 ассоциировались с трижды негативным подтипом РМЖ [15, 16].

В нашем исследовании не установлено зависимости между степенью экспрессии ALDH1 в опухоли и возрастом, TNM-стадией, гормональным статусом или поражением лимфатических узлов. Не исключено, что это связано с однородностью выборки, так как большинство пациенток имели гормонопозитивный статус. Мы наблюдали прямую взаимосвязь между экспрессией ALDH1, степенью дифференцировки опухоли, пролиферативным индексом Ki-67, временем до возникновения метастазов, а также выживаемостью.

### Выводы

Определение ALDH1 в опухолевых клетках несет дополнительный прогностический потенциал для предсказания течения заболевания у больных РМЖ. Особенный интерес представляет группа люминального рака, когда, несмотря на, казалось бы, благоприятное течение болезни, часть пациенток прогрессирует. Наличие дополнительного прогностического маркера, такого как ALDH1, позволит определить когорту больных для более тщательного мониторинга.

Настоящее исследование подчеркивает важность статуса ALDH1 в исследовании CSC и определяет ALDH1 как потенциальный прогностический маркер и, возможно, в будущем — терапевтическую мишень для лечения больных РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Weigelt B., Geyer F.C., Reis-Filho J.S. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol* 2010;4(3):192–208.
- Li X., Lewis M.T., Huang J. et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):672–9.
- Phillips T.M., McBride W.H., Pajonk F. The response of CD24(–/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(24):1777–85.
- Collins A.T., Berry P.A., Hyde C. et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005;65:10946–51.
- Li C., Heidt D.G., Dalerba P. et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;67:1030–7.
- Matsui W., Huff C.A., Wang Q. et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood* 2004;103:2332–6.
- Al-Hajj M., Wicha M.S., Benito-Hernandez A. et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3983–8.
- Morimoto K., Kim S.J., Tanei T. et al. Stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1-positive breast cancers are characterized by negative estrogen receptor, positive human epidermal growth factor receptor type 2, and high Ki67 expression. *Cancer Sci* 2009;100:1062–8.
- Noguchi S. Association of breast cancer stem cells identified by aldehydedehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. *Clin Cancer Res* 2009;15:4234–41.
- Tanei T., Morimoto K., Shimazu K. et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. *Clin Cancer Res* 2009;15:4234–41.
- 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 recommendations on the diagnosis and treatment of the breast cancer. Saint-Petersburg, 2013. Pp. 149–50. (In Russ.).]
- Gong C., Yao H., Liu Q. et al. Markers of tumorinitiating cells predict chemoresistance in breast cancer. *PLoS One* 2010;5:15630.
- Lee H.E., Kim J.H., Kim Y.J. et al. An increase in cancer stem cell population after primary systemic therapy is a poor prognostic factor in breast cancer. *Br J Cancer* 2011;104:1730–8.
- Sakakibara M., Fujimori T., Miyoshi T. et al. Aldehydedehydrogenase 1-positive cells in axillary lymph node metastases after chemotherapy as a prognostic factor in patients with lymph nodepositive breast cancer. *Cancer* 2012;118:3899–910.
- Resetkova E., Reis-Filho J.S., Jain R.K. et al. Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer: a story of stem cells and tumor microenvironment. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:97–108.
- Sansone P., Storci G., Tavorali S. IL-6 triggers malignant features in mammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland. *J Clin Invest* 2007;117:3988–4002.

## **miR-21 и miR-155 в регуляции TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнального пути в линии клеток рака молочной железы с различным метастатическим потенциалом**

**З.Н. Никифорова, И.А. Кудрявцев, В.Е. Шевченко**

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115201, Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Зоя Николаевна Никифорова zojanik@rambler.ru

*Рак молочной железы (PMЖ) является одной из основных онкопатологий среди женщин. Метастазы – главная причина фатальных исходов при PMЖ. В этой связи особый интерес приобретает изучение молекулярных механизмов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). В механизмы ЭМП вовлечен TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнальный путь, через регуляцию которого можно воздействовать на процессы метастазирования при PMЖ. В данной работе была изучена экспрессия мРНК семейства SMAD, miR-21 и miR-155. Экспрессия miR-21 в опухолевых клетках линий MCF-7, ZR-75-1, BT-474 была увеличена. Уровень экспрессии miR-155 был значительно ниже уровня экспрессии miR-21. В опухолевых клетках PMЖ внутриклеточные механизмы регуляции SMAD2, SMAD4, SMAD7 были нарушены.*

*Исследована корреляционная связь экспрессии miR-21 и miR-155 с регуляцией SMADs в TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнальном пути в 3 линиях карцином молочной железы человека с различным метастатическим потенциалом (MCF-7, ZR-75-1, BT-474). В клеточной линии MCF-7 значимая обратная корреляция наблюдалась между SMAD4 и miR-155. В клеточной линии BT-474 – между уровнями экспрессии SMAD2, SMAD4, SMAD7 и miR-155, miR-21. В клеточной линии ZR-75-1 была выявлена корреляция экспрессии мРНК SMAD2, SMAD4, SMAD7 как с miR-155, так и с miR-21. Результаты работы свидетельствуют о том, что miR-155 и miR-21 в различной степени влияли на экспрессию SMAD2, SMAD4, SMAD7, блокируя работу этих генов и усиливая прогрессию и степень злокачественности клеток PMЖ человека, а в некоторых случаях их эффект был кумулятивным.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, микроРНК, miR-21, miR-155, SMAD2, SMAD4, SMAD7, TGF- $\beta$ 1, эпителиально-мезенхимальный переход, TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнальный путь

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-15-21

### **miR-21 and miR-155 in the regulation of TGF- $\beta$ 1/SMAD signaling pathway of the line breast cancer cells with different metastatic potential**

**Z.N. Nikiforova, I.A. Kudryavtsev, V.E. Shevchenko**

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115201, Russia

*Breast cancer (BC) is the most common form of cancer, leading to high mortality rates among women worldwide. Metastasis is the main cause of fatal outcomes in BC. In this regard, of particular interest takes the study of molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition (EMT). In the EMT processes involved in TGF- $\beta$ 1/SMAD-signaling pathway through the regulation of which can affect the processes of metastasis in BC.*

*In this study we have analyzed changes of mRNA expression of the mRNA SMADs, miR-21, and miR-155 of the tumor BC cells with different metastatic potential MCF-7, BT-474, ZR-75-1. High expression of miR-21 was detected in all the tumor cell lines (MCF-7, ZR-75-1 and BT-474). In the BC cell lines, the expression level of miR-155 was significantly lower than that of miR-21. Analysis of mRNA expression has clearly shown impairments of intracellular mechanisms of regulation of SMAD2, SMAD4, SMAD7 in BC.*

*Investigated the correlation of expression of miR-21 and miR-155 regulation of SMADs in TGF- $\beta$ 1/SMAD signaling pathway in three carcinomas lines of the human breast with different metastatic potential (MCF-7, ZR-75-1, BT-474). A significant inverse correlation was observed between SMAD4 and miR-155 in MCF-7 cells. Inverse correlation between the expression of SMAD2, SMAD4, SMAD7 and miR-155; miR-21 was found in the BT-474 cells.*

*The results obtained in this study showed that miR-21 and miR-155 regulate activity of several genes SMAD2, SMAD4, SMAD7 in the tumor cell ZR-75-1 and on some genes they exhibited a cumulative effect. It should be noted that the miR-155 and miR-21 in various degrees influenced the expression of SMAD2, SMAD4, SMAD7, blocking the work of these genes and, thereby exacerbating the progression and degree of malignancy of BC cells human; in some cases their effects on individual genes were cumulative.*

**Key words:** breast cancer, microRNA, miR-21, miR-155, SMAD2, SMAD4, SMAD7, TGF- $\beta$ 1, epithelial-mesenchymal transition, TGF- $\beta$ 1/SMAD-signaling pathway

### Введение

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место по показателям заболеваемости (20 %) и смертности (17,3 %) среди злокачественных новообразований у женщин в возрасте от 40 до 85 лет [1]. Метастазы – главная причина фатальных исходов при РМЖ. В этой связи особый интерес приобретает изучение молекулярных механизмов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), играющего важную роль при метастазировании солидных опухолей. ЭМП – комплекс изменений в фенотипе клеток, которые приобретают повышенные инвазивные свойства [2]. Отмечена повышенная экспрессия генов ЭМП в базальноподобных опухолях молочной железы, большинстве инвазивных новообразований [3] с наименьшим прогнозом и опухолях с резистентностью к химиотерапии [4].

В ЭМП вовлечены сигнальные пути: TGF- $\beta$ 1/SMAD, MAPK, PI3K/Akt/mTOR, PGE2/COX, Notch, Hedgehog, Wnt/ $\beta$ -catenin. Изучая их роль в регуляции ЭМП, можно воздействовать на процессы метастазирования при РМЖ.

Большой интерес при изучении молекулярных механизмов метастазирования вызывают трансформирующие факторы роста (TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ) – важные регуляторы морфологической и инвазивной фазы ЭМП. Известно, что TGF- $\beta$ 1 активирует сигнальные пути, участвующие в ЭМП, в частности TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнальный путь [5]. Эпителиальные клетки способны продуцировать собственный эндогенный фактор роста TGF- $\beta$ 1. Показано, что TGF- $\beta$ 1 может быть как супрессором опухолевого роста, так и прометастатическим фактором в системе TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнальной регуляции в ту или иную сторону [6]. Нарушение TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнальной регуляции происходит через белки семейства SMAD и TGF- $\beta$ 1, что связано с неопластической трансформацией, метастазированием

и прогрессией опухоли [7]. Однако не ясно, за счет каких механизмов происходят эти нарушения.

Известно, что микроРНК осуществляют регуляцию трансляционной эффективности или скорости деградации мРНК за счет комплементарного связывания с мишенью и поэтому экспрессия мРНК не дает достоверной информации об образовании белка. При высоком уровне экспрессии мРНК синтез его продукта может быть снижен за счет микроРНК [8]. В настоящее время только для небольшого количества микроРНК определены мРНК-мишени. Отмечена регуляция *miR-21* и *miR-155* ЭМП через TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнальный путь [9, 10]. *miR-21* и *miR-155* сверхэкспрессированы в клетках РМЖ человека [11, 12]. Предполагают, что *miR-21* регулирует способность эпителиальных клеток отвечать на стимуляцию TGF- $\beta$ 1, воздействуя на туморогенность клеток. Повышение экспрессии *miR-155* было обнаружено при инвазивном РМЖ [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что *miR-155* может играть важную роль в TGF- $\beta$ -индуцированном ЭМП при метастазировании РМЖ. Недостаточно ясна роль *miR-21* и *miR-155* в регуляции TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнального пути при РМЖ.

В данной работе изучена экспрессия мРНК семейства *SMAD*, *miR-21* и *miR-155*. Исследована корреляционная связь экспрессии *miR-21* и *miR-155* с регуляцией SMADs в TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнальном пути в 3 линиях карцином молочной железы человека с различным метастатическим потенциалом (MCF-7, ZR-75-1, BT-474).

### Материалы и методы

Исследование проводили на культурах клеток РМЖ человека с различным метастатическим потенциалом: MCF-7, ZR-75-1 и BT-474 (табл. 1). Культуры клеток получены в Институте цитологии РАН. В качестве питательной среды для ZR-75-1 и BT-474 ис-

Таблица 1. Характеристика клеточных линий РМЖ [22–25]

Линия клеток	Происхождение	Тип клеток	Фенотипические особенности
MCF-7	Аденокарцинома молочной железы; метастаз плеврального выпота	Эпителиоподобная	ER+/PR+, экспрессия HER-2 (0–1+), Ki-67 – 90 %, люминальный А. Клеточная линия характеризуется очень слабой миграцией и инвазивностью, положительной экспрессией СК8, СК18, СК19, отрицательной экспрессией виментина. Образование TGF- $\beta$ 1 – 2 пг/мл
ZR-75-1	Протоковая карцинома; асцит	Эпителиоподобная	ER+/PR+, экспрессия HER-2 (2+), Ki-67 – 80 %, люминальный А. Характеризуется низкой инвазивностью, положительной экспрессией СК8, СК18, СК19, отрицательной экспрессией виментина. Образование TGF- $\beta$ 1 более 100 пг/мл
BT-474	Протоковая карцинома; эпителий протоков молочной железы	Эпителиоподобная	ER+/PR+, экспрессия HER-2 (3+), Ki-67 – 70 %, люминальный В. Характеризуется миграцией и инвазивностью. Клетки опухоли способны давать метастазы в лимфоузлы, легкие. Характеризуется положительной экспрессией СК8, СК18, СК19, экспрессией виментина (+/–)

Примечание. ER – рецепторы эстрогенов, PR – рецепторы прогестерона, СК – цитокератины.

пользовали RPMI-1640 с L-глутамином; для клеток MCF-7 – среду DMEM с L-глутамином. В состав питательных сред входила 10 % эмбриональная телячья сыворотка.

Выделение мРНК проводили с использованием набора Perfect Pure RNA Cell and Tissue kit (5 PRIME, США). Приготовление образцов и выделение мРНК осуществляли в соответствии с рекомендациями производителя. Для выделения мРНК использовали  $\sim 1 \times 10^6$  клеток. Полученные образцы хранили при температуре  $-80^\circ\text{C}$ . Концентрацию мРНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, США). Анализ чистоты выделенной мРНК проводили по показателю соотношения интенсивностей пиков  $A_{260}/A_{280}$ . Для очищенной мРНК это соотношение составляло 1,8–2,1.

Реакцию обратной транскрипции проводили по стандартному протоколу Reverse Transcription ProtoCol (Promega, США) согласно рекомендациям производителя в объеме 20 мкл. В качестве праймеров использовали разработанные специфические олигонуклеотиды и обратную транскриптазу M-MuLV (ДНК-синтез, Россия). Реакция проходила при температуре  $42^\circ\text{C}$  в течение 50 мин с последующей инактивацией обратной транскриптазы при  $70^\circ\text{C}$  в течение 15 мин.

Экспрессию генов анализировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием системы iQ5 (Bio-Rad, США). Праймеры для анализа экспрессии гена были разработаны фирмой «Синтол» (Россия) с использованием Primer Express версии 1.0 (табл. 2). В качестве флуоресцентного красителя в зонде использовался карбоксифлуоресцеин ( $\lambda_{\text{max}}$  поглощения составляло 490 нм). ПЦР проводили по стандартному протоколу в объеме 25 мкл. Программа для проведения ПЦР в реальном времени: 1 цикл:  $95^\circ\text{C} - 3$  мин; 55 циклов:  $95^\circ\text{C} - 15$  с,  $60^\circ\text{C} - 1$  мин (измерение флуоресценции). В качестве референсного гена использовали  $\beta$ -actin. Из полученных образцов комплементарной ДНК для каждой клеточной линии делали калибровочный раствор. Его использовали для построения калибровочных кривых, по которым определяли относительное количество комплементарной ДНК в образцах.

**Анализ экспрессии miR-21 и miR-155.** Для выделения микроРНК использовали фенол-хлороформную смесь (1:1) и набор mirVana™ miRNA Isolation Kit (Ambion, США). Выделение микроРНК осуществляли по стандартному протоколу к набору. Измерения концентрации микроРНК в пробах проводили на спектрофотометре NanoDrop ND-1000. Чистоту выделенной микроРНК измеряли по соотношению  $A_{260}/A_{280}$ , которое составляло 1,8–2,1.

Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit в комбинации с набором TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, США). Температурный режим: 30 мин –  $16^\circ\text{C}$ , 30 мин –  $42^\circ\text{C}$ , 5 мин –  $85^\circ\text{C}$ . Полученную комплементарную ДНК хранили при  $-20^\circ\text{C}$ .

ПЦР проводилась с помощью наборов: TaqMan MicroRNA Assays MiR21, TaqMan MicroRNA Assays MiR155 (Applied Biosystems, США) и iQ™ Supermix (Bio-Rad, США). Пробы готовили по стандартному протоколу TaqMan MicroRNA Assays. Объем реакционной смеси составлял 25 мкл. Программа для проведения ПЦР в реальном времени: 1 цикл:  $95^\circ\text{C} - 10$  мин; 55 циклов:  $95^\circ\text{C} - 15$  с,  $60^\circ\text{C} - 1$  мин, измерение флуоресценции канала карбоксифлуоресцеина ( $\lambda_{\text{max}}$  поглощения составляло 490 нм). Все результаты анализировали с использованием программного обеспечения iQ5 Optical System Software, v. 2 (Bio-Rad, США).

**Статистическая обработка данных.** Эксперименты проводили в 3 независимых сериях опытов. Данные предоставляли в виде среднего значения 3 измерений со стандартной ошибкой среднего. Дополнительно выполняли корреляционный анализ, в котором вычисляли коэффициент детерминации ( $R^2$ ) – квадрат множественного коэффициента корреляции, отражающий долю вариации результативного признака и коэффициент корреляции. Коэффициент корреляции может принимать значения от 1 до  $-1$ , положительные свидетельствовали о том, что при изменении экспрессии одного из генов экспрессия другого изменяется пропорционально в ту же сторону. Чем больше значение коэффициента, тем выше вероятность такого синхронного изменения. Отрицательные значения коэффициента

Таблица 2. Последовательность использованных праймеров для проведения ПЦР в реальном времени

Название праймера	Forward primer (5'-3')	Reverse primer (5'-3')
SMAD2	TGTGTA AACCCCTTACCACTATCAGAGA	AGAGCGCGAAGTTCTGTTAGGAT
SMAD4	AAAACGGCCATCTTCAGCAC	CATTGTGAACAGGCCAGTAATGTC
SMAD7	CGACTCTGCGAACTAGAGTCTCC	ACAGCATCTGGACAGTCTGCA
$\beta$ -actin	GGCCGCGGTGTACGCCAACACAGTGCTC	CCCGGGGCCGTCATACTCCTGCTTGCTG

говорили о разнонаправленности изменений. Все изменения считали статистически достоверными при значениях  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В настоящее время ЭМП рассматривается как возможный механизм, с помощью которого эпителиальные клетки опухоли приобретают более инвазивный фенотип и формируют метастатические ниши в организме. Молекулярные механизмы ЭМП включают несколько ключевых моментов: подавление экспрессии белков эпителиального фенотипа (E-кадгерина, CK8, 18 и 19); увеличение экспрессии генов, ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов (N-кадгерина, виментина, фибронектина, ZEB-1, ZEB-2, Slug, SNAIL1) [15]; усиление клеточной подвижности вследствие активации сигнальных путей, приводящих к реорганизации цитоскелета. Большой интерес для изучения молекулярных механизмов метастазирования вызывают трансформирующие факторы роста (TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ) — основные регуляторы морфологической и инвазивной фазы ЭМП. Нарушение TGF- $\beta$ /SMAD-сигнальной регуляции связано с неопластической трансформацией, метастазированием и прогрессией опухоли [7].

Известно, что TGF- $\beta$ 1 регулирует уровни экспрессии E-кадгерина, который играет важную роль в ЭМП. Снижение экспрессии E-кадгерина сопровождается прогрессированием опухолевого процесса, появлением метастазов [1, 6]. В семейство белков SMAD входит 8 факторов транскрипции, из них 5 являются рецептор-регулируемыми (R-SMADs): SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD5, SMAD9. TGF- $\beta$ 1 связывается с рецепторами 1-го и 2-го типов, которые в свою очередь фосфорилируют R-SMADs: SMAD2 и SMAD3 [6], которые затем соединяются с общим SMAD4, и такой комплекс белков транслоцируется в ядро клетки [6], где они регулируют экспрессию специфичных генов через связывание участков промоторов, взаимодействуют с факторами транскрипции.

Известно, что SMAD2 является медиатором клеточного сигнала от TGF- $\beta$ 1 и поэтому регулирует множество клеточных процессов (клеточная пролиферация, апоптоз, дифференциация клеток) [7]. Тем не менее механизм, с помощью которого SMAD2, SMAD4 и SMAD7 вносят свой вклад в регулирование TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнального пути при РМЖ, остается в значительной степени неизученным.

В представленной работе была изучена экспрессия мРНК семейства SMAD в 3 хорошо изученных (см. табл. 1) линиях карцином молочной железы человека с различным метастатическим потенциалом (MCF-7, ZR-75-1, BT-474). Исследование экспрессии SMAD2, SMAD4, SMAD7 в клетках РМЖ выявило достоверные различия по содержанию мРНК. В исследуемых ли-

ниях клеток уровень экспрессии SMAD2 был выше, чем SMAD4 (табл. 3). Для линий с более высокой степенью злокачественности BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии SMAD4 не различался, но был ниже, чем в линии MCF-7 (см. табл. 3). Гены SMAD2 и SMAD4 являются негативными регуляторами экспрессии некоторых онкогенов: p38, MAPK, ERK, PI3K, JNK, Rho [6, 8].

Белок SMAD7 необходим для конкурентного ингибирования фосфорилирования R-SMADs через рецепторный комплекс T $\beta$ RI. SMAD7 связан с регуляцией TGF- $\beta$ 1/SMAD-сигнального пути и ЭМП в опухолевых клетках [10], регулирует прогрессию, инвазию и метастазирование [5], ассоциирован с негативным прогнозом у больных РМЖ и рассматривается рядом авторов в качестве потенциального маркера [10]. В клетках линий BT-474 и ZR-75-1 уровни экспрессии SMAD7 статистически не различались между собой и были в 1,8 раза выше, чем в клетках MCF-7 (см. табл. 3). Увеличение экспрессии мРНК коррелирует со степенью злокачественности при прогрессии опухолевого роста [14].

В результате сравнения данных по уровню экспрессии мРНК стало ясно, что в опухолевых клетках РМЖ внутриклеточные механизмы регуляции SMAD2, SMAD4, SMAD7 нарушены. Мы предположили, что эти нарушения регулируют микроРНК — miR-21 и miR-155, так как изменения в их функционировании непосредственно связаны с возникновением, прогрессией и метастазированием некоторых злокачественных опухолей. Так, известно, что нарушения в регуляции miR-21 приводят к трансформации нормальной клетки в опухолевую, в частности при РМЖ через PTEN, PCCD4, Spry1 или регуляцию протеинов, таких как Bcl-2, ZEB-1, EGF/HER-2, TGF- $\beta$  [15, 16].

Анализ экспрессии микроРНК в опухолевых клетках линий MCF-7, ZR-75-1, BT-474 показал высокий уровень экспрессии miR-21 во всех исследуемых линиях. Уровень экспрессии miR-155 был значительно ниже уровня miR-21. Наибольшие уровни экспрессии miR-21 и miR-155 наблюдали в опухолевых клетках линии MCF-7 (см. табл. 3). Результаты ряда исследований показали, что экспрессия miR-21 изменяется в клетках опухоли [17] и является регулятором процессов, запускающих ЭМП в опухолевых клетках линии MCF-7 [18].

Различные процессы в клетке регулирует miR-155: апоптоз, дифференцировку, ангиогенез, пролиферацию, ЭМП. Экспрессия miR-155 коррелирует с экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов [19]. Высокие уровни экспрессии miR-21 и miR-155 при РМЖ связаны с прогрессированием клеточной стадии опухоли, метастазированием в лимфоузлы и неблагоприятным прогнозом для пациента и могут

Таблица 3. Данные по уровню экспрессии *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7*, *miR-21* и *miR-155* в клеточных линиях РМЖ

Линия клеток	<i>SMAD2</i> × 10 <sup>-7</sup> , нг/мкл	<i>SMAD4</i> × 10 <sup>-7</sup> , нг/мкл	<i>SMAD7</i> × 10 <sup>-7</sup> , нг/мкл	<i>miR-21</i> , нг/мкл	<i>miR-155</i> × 10 <sup>-7</sup> , нг/мкл
MCF-7	57 ± 0,14	52 ± 2,88	0,093 ± 0,004	0,781 ± 0,0062	1,54 ± 0,0416
ZR-75-1	123 ± 6,37	35,9 ± 4,58	0,17 ± 0,054	0,122 ± 0,0077	0,0265 ± 0,00108
BT-474	89,5 ± 1,31	31,5 ± 2,25	0,15 ± 0,0022	0,342 ± 0,012	0,0539 ± 0,0028

являться кандидатами в прогностические маркеры метастазирования [11, 12].

МикроРНК взаимодействуют с мРНК путем ингибирования трансляции белка через сайты связывания на 3'-UTR или редуцирования экспрессии белка без изменения уровня мРНК. Более того, известно, что специфичные мРНК регулируются множеством микроРНК, обуславливая кумулятивный эффект [15]. Корреляционная связь мРНК *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7* с *miR-21* и *miR-155* при РМЖ в настоящее время не изучена.

Следующей задачей настоящего исследования было оценить корреляцию изменений относительной экспрессии мРНК *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7* с микроРНК *miR-21* и *miR-155* в образцах клеточных линий РМЖ. Полученные результаты статистической обработки приведены в табл. 4, 5.

Статистически значимая корреляционная связь между *SMAD2*, *SMAD7* и *miR-21* выявлялась в 3 клеточных линиях РМЖ (см. табл. 4), но в случае *SMAD7/miR-21* для менее метастатической клеточной линии MCF-7 наблюдали обратную корреляцию. Анализ показал отсутствие статистически значимой корреляции между показателями экспрессии мРНК *SMAD4* и *miR-21* в клеточной линии MCF-7. Следует особо отметить, что для клеточной линии BT-474 наблюдали обратную корреляцию между уровнями экспрессии *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7* и *miR-21* (см. табл. 4). Коэффициент детерминации свидетельствовал о том, что изменение экспрессии *SMAD2* приводило к значительным изменениям экспрессии *miR-21* в линии клеток ZR-75-1 и BT-474, тогда как в клеточной

линии MCF-7 коэффициент детерминации менялся незначительно (см. табл. 4). Значения коэффициентов детерминации между уровнями экспрессии *SMAD4/miR-21* для клеточной линии ZR-75-1 и *SMAD7/miR-21* для линий клеток MCF-7, ZR-75-1, BT-474 превышали 50 % (см. табл. 4). Эти данные свидетельствовали о том, что *miR-21* в различной степени регулирует экспрессию *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7*, блокируя на различных этапах работу этих генов, что способствует озлокачествлению опухолевой клетки. Полученные данные подтверждают важную роль *miR-21* в TGF-β1/SMAD-сигнальном пути и ЭМП, согласуясь с результатами работ, выполненных на других клеточных моделях [20].

Нашли высокую корреляцию между уровнями относительной экспрессии *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7* и *miR-155* в клеточной линии ZR-75-1 (см. табл. 5), что подтверждалось показателями коэффициентов детерминации между уровнями экспрессии этих генов в клетках ZR-75-1 (см. табл. 5). Более того, в клеточной линии ZR-75-1 была выявлена корреляция экспрессии мРНК *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7* как с *miR-155*, так и с *miR-21*, что свидетельствовало в данном случае о синергизме действия 2 микроРНК на один и тот же ген.

Для клеточной линии BT-474, как и в случае с *miR-21*, наблюдали обратную корреляцию между уровнями экспрессии *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7* и *miR-155*. Значения коэффициентов детерминации в линии BT-474 превышали 90 % между уровнями экспрессии *SMAD4/miR-155* и 60 % в случае с экспрессией *SMAD2/miR-155* и *SMAD7/miR-155* (см. табл. 5). Следует отметить, что значения коэф-

Таблица 4. Коэффициенты корреляции и детерминации между *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7* и *miR-21* в протоковых карциномах клеточных линий РМЖ ( $p = 0,05$ )

Линия клеток	$r$ ( <i>SMAD2/miR-21</i> )	$r$ ( <i>SMAD4/miR-21</i> )	$r$ ( <i>SMAD7/miR-21</i> )	$R^2$ ( <i>SMAD2/miR-21</i> )	$R^2$ ( <i>SMAD7/miR-21</i> )	$R^2$ ( <i>SMAD4/miR-21</i> )
MCF-7	0,56	-0,1	-0,76	0,31	0,57	0,009
ZR-75-1	0,92	0,91	0,99	0,84	0,97	0,83
BT-474	-0,98	-0,65	-0,98	0,96	0,95	0,42

Таблица 5. Коэффициенты детерминации и корреляции между *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7* и *miR-155* в протоковых карциномах клеточных линий ПМЖ ( $p = 0,05$ )

Линия клеток	$r$ ( <i>SMAD2</i> / <i>miR-155</i> )	$r$ ( <i>SMAD4</i> / <i>miR-155</i> )	$r$ ( <i>SMAD7</i> / <i>miR-155</i> )	$R^2$ ( <i>SMAD2</i> / <i>miR-155</i> )	$R^2$ ( <i>SMAD4</i> / <i>miR-155</i> )	$R^2$ ( <i>SMAD7</i> / <i>miR-155</i> )
MCF-7	0,55	-0,98	0,45	0,30	0,96	0,201
ZR-75-1	1	0,87	1	0,99	0,75	0,99
BT-474	-0,77	-1	-0,79	0,6	0,99	0,62

коэффициентов детерминации между уровнями экспрессии *SMAD2*/*miR-21* и *SMAD2*/*miR-155*; *SMAD7*/*miR-21* и *SMAD7*/*miR-155* превышали 60 % в линии BT-474 (см. табл. 4, 5), что свидетельствовало о групповой взаимосвязи экспрессии этих генов с *miR-21* и *miR-155* при РМЖ. В клеточной линии MCF-7 значимая обратная корреляция наблюдалась между *SMAD4* и *miR-155* (см. табл. 5). Значение коэффициента детерминации свидетельствовало о том, что в 96 % случаев изменение экспрессии *miR-155* приводит к изменению экспрессии *SMAD4* в клетках MCF-7 (см. табл. 5). В случае экспрессии *miR-155* и *SMAD7* в клетках MCF-7 корреляция была незначительной. Эти результаты свидетельствовали о том, что *miR-155* в различной степени влияет на экспрессию *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7*, блокируя на различных этапах работы этих генов в ЭМП. Наши данные согласуются

с данными литературы, где показано влияние *miR-155* на регуляцию гена *SMAD4* в ЭМП на других клеточных линиях и тканях РМЖ [15, 21].

### Заключение

В опухолевых клетках РМЖ внутриклеточные механизмы регуляции *SMAD2*, *SMAD4*, *SMAD7* нарушены. *SMAD2* является негативным регулятором метастатического потенциала опухолевых клеток, а *SMAD7* коррелирует со степенью злокачественности при прогрессии опухолевого роста. Полученные результаты подтверждают участие *miR-21* и *miR-155* в регуляции TGF- $\beta$ 1/*SMAD*-сигнального пути через регуляцию белков *SMAD*. МикроРНК влияет на прогрессию и степень злокачественности опухоли, что было показано в протоковых карциномах 3 клеточных линий РМЖ с различным метастатическим потенциалом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7–33.
- Zavadil J., Haley J., Kalluri R. et al. Epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2008;68(23):9574–7.
- Sørli T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(18):10869–74.
- Rysman E., Brusselmans K., Scheys K. et al. De novo lipogenesis protects cancer cells from free radicals and chemotherapeutics by promoting membrane lipid saturation. *Cancer Res* 2010;70(20):8117–26.
- Hugo H., Ackland M.L., Blick T. et al. Epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions in carcinoma progression. *J Cell Physiol* 2007;213(2):374–83.
- Petersen M., Pardali E., van der Horst G. et al. Smad2 and Smad3 have opposing roles in breast cancer bone metastasis by differentially affecting tumor angiogenesis. *Oncogene* 2010;29(9):1351–61.
- Pardali K., Moustakas A. Actions of TGF- $\beta$  as tumor suppressor and pro-metastatic factor in human cancer. *Biochim Biophys Acta* 2007;1775(1):21–62.
- Tang J., Ahmad A., Sarkar F.H. et al. The role of microRNAs in breast cancer migration, invasion and metastasis. *Int J Mol Sci* 2012;13(10):13414–37.
- Sundqvist A., Ten Dijke P., van Dam H. et al. Key signaling nodes in mammary gland development and cancer: Smad signal integration in epithelial cell plasticity. *Breast Cancer Res* 2012;14(1):204.
- Wu Y., Zhou B.P. New insights of epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis. *Acta Biochim Biophys Sin* 2008;40(7):643–50.
- Sun Y., Wang M., Lin G. et al. Serum microRNA-155 as a potential biomarker to track disease in breast cancer. *PLoS One* 2012;7(10):e47003.
- Yan L.X., Huang X.F., Shao Q. et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA* 2008;14(11):2348–60.
- Zheng S.R. Clinical significance of miR-155 expression in breast cancer and effects of miR-155 ASO on cell viability and apoptosis. *Oncol Rep* 2012;27(4):1149–55.
- Stolfi C., Marafini I., De Simone et al. The dual role of Smad7 in the control of cancer growth and metastasis. *Int J Mol Sci* 2013;14(12):23774–90.
- Aigner A. MicroRNAs (miRNAs) in cancer invasion and metastasis: therapeutic approaches based on metastasis-related miRNAs. *J Mol Med (Berl)* 2011;89(5):445–57.
- Chen L., Li Y., Fu Y. et al. Role of deregulated microRNAs in breast cancer progression using FFPE tissue. *PLoS One* 2013;8(1):e54213.
- Zhu S., Wu H., Wu F. et al. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res* 2008;18(3):350–9.
- Han M., Liu M., Wang Y. et al. Re-expression of miR-21 contributes to migration and invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition consistent with cancer stem cell characteristics in MCF-7 cells. *Mol Cell Biochem* 2012;363(1–2):427–36.
- Lu Z., Ye Y., Jiao D. et al. miR-155 and miR-31 are differentially expressed in breast cancer patients and are correlated with the

- estrogen receptor and progesterone receptor status. *Oncol Lett* 2012;4(5):1027–32
20. Li Q., Zhang D., Wang Y. et al. MiR-21/Smad7 signaling determines TGF- $\beta$ 1-induced CAF formation. *Sci Rep* 2013;3:2038.
21. Kong W., Yang H., He L. et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol* 2008;28:6773–84.
22. Subik K., Lee J.F., Baxter L. et al. The expression patterns of ER, PR, HER-2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by immunohistochemical analysis in breast cancer cell lines. *Breast Cancer (Auckl)* 2010;4:35–41.
23. Liang Y., Benakanakere I., Besch-Williford C. et al. Synthetic progestins induce growth and metastasis of BT-474 human breast cancer xenografts in nude mice. *Menopause* 2010;17(5):1040–7.
24. <http://www.lgcstandards-atcc.org/>.
25. Latruch C., Stegerer A., Häring J. et al. Estrogen receptor  $\beta$  agonists affect growth and gene expression of human breast cancer cell lines. *Steroids* 2013;78(2):195–202.

*Авторы статьи «Протеомные исследования, направленные на поиск маркеров рака молочной железы» (журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» № 2 за 2015 г.) М.А. Таипов, З.Н. Никифорова и В.Е. Шевченко и редакция журнала приносят извинения С.Н. Тамкович, В.Е. Войцицкому, П.П. Лактионову, результаты труда которых были заимствованы из ранее опубликованной статьи «Современные методы диагностики рака молочной железы» («Биомедицинская химия» № 4 (60) за 2014 г., с. 141–160).*

*Статьи М.А. Таипова впредь в журнале «Опухоли женской репродуктивной системы» публиковаться не будут. Просим читателей не использовать материалы статьи М.А. Таипова и соавт. «Протеомные исследования, направленные на поиск маркеров рака молочной железы», а также не ссылаться на нее.*

## Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции

Л.А. Ашрафян<sup>1</sup>, Н.А. Бабаева<sup>1</sup>, И.Б. Антонова<sup>1</sup>, О.А. Овчинникова<sup>2</sup>,  
О.И. Алешикова<sup>1</sup>, Т.А. Моцкобили<sup>1</sup>, И.Н. Кузнецов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;  
Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения г. Москвы»;  
Россия, 125373, Москва, бульвар Яна Райниса, 47;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России; Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

**Контакты:** Наталия Александровна Бабаева [nababaeva@yandex.ru](mailto:nababaeva@yandex.ru)

**Введение.** В настоящее время выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстрогенозависимых тканях. Благодаря многочисленным международным и отечественным исследованиям удалось выделить ряд соединений, активно участвующих в регуляции метаболитов эстрогена. Одним из таких соединений, корректирующих соотношение 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) и 16-OHE1, является индол-3-карбинол. Это фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных, обладающий противоопухолевой активностью. В наших исследованиях мы использовали высокоочищенный индол-3-карбинол (Индинол). Возможность на основе современных методологических подходов обозначить роль метаболического синдрома позволила нам изучить влияние высокоочищенного индол-3-карбинола на уровень экспрессии метаболитов эстрогенов и попытаться расширить представление о способах предупреждения и лечения опухолей молочной железы.

**Материалы и методы.** Комплексно обследованы 136 женщин, из них 44 пациентки составили группу с морфологически подтвержденным гормоннезависимым раком молочной железы (РМЖ), 42 – с гормонозависимым РМЖ. В контрольную группу вошли 50 женщин без признаков патологии молочной железы. Для всех пациенток был рассчитан показатель индекса массы тела, проводилось количественное определение соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-OHE1/16-OHE1), гистологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийного и операционного материала.

**Результаты.** У больных РМЖ отмечена высокая экспрессия 16 $\alpha$ -OHE1 и низкие показатели 2-OHE1 (коэффициент соотношения 0,42) по сравнению с контрольной группой (2,09), что является важной составляющей метаболического синдрома. У больных РМЖ имеется высокий уровень сопутствующих эндокринно-обменных нарушений при высоком индексе массы тела, что отражает клиническое проявление метаболического синдрома. Как при гормонозависимом, так и при гормоннезависимом РМЖ на фоне приема Индинола отмечается антиметаболический эффект, наиболее выраженный через 6 мес.

**Заключение.** Таким образом, одним из важных, патогенетически обоснованных направлений в профилактике РМЖ является ранняя коррекция метаболических нарушений с использованием антиметаболитов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эстрогенные метаболиты, 2-гидроксиэстрон, 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон, Индинол, Индинол Форто, гормонозависимый рак молочной железы, гормоннезависимый рак молочной железы, таргетная терапия

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-3-22-29

### The balance of estrogen metabolites in breast cancer and the ways of its correction

L.A. Ashrafyan<sup>1</sup>, N.A. Babaeva<sup>1</sup>, I.B. Antonova<sup>1</sup>, O.A. Ovchinnikova<sup>2</sup>, O.I. Aleshikova<sup>1</sup>, T.A. Motzkobili<sup>1</sup>, I.N. Kuznetsov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup>City Polyclinic Two Hundred and Nineteen, Moscow Healthcare Department; 47 Janis Rainis Boulevard, Moscow, 125373, Russia;

<sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;  
20 Bldg. 1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

**Background.** A clear relationship is now found between the activity of estrogen metabolites and the development of tumors in estrogen-dependent tissues. Many international and Russian studies could identify a number of compounds involved in the regulation of estrogen metabolites. Indole-3-carbinol is one of these compounds that correct a ratio of 2-hydroxyestrone (2-OHE1) to 16-OHE1. It is a phytonutrient that is contained in Cruciferous vegetables and has antitumor activity. Our investigations used highly purified indole-3-carbinol (Indinol). The ability to identify the role of metabolic syndrome, by applying the current methodological approaches, allowed us to study the effect of highly purified indole-3-carbinol on the level of expression of estrogen metabolites and to attempt to expand views on procedures to prevent and treat breast tumors.

**Materials and methods.** A total of 136 women were comprehensively examined; of them 44 patients formed a group of those with morphologically verified hormone-independent breast cancer (BC) and 42 patients were a group of those with hormone-dependent BC. A control group included 50 women without signs of breast disease. In all the patients, body mass index was calculated; the ratio of urinary estrogen metabolites (2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1) was quantified; and biopsy specimens and operative material were histologically and immunohistologically studied.

**Results.** The BC patients were noted to have the high expression of 16 $\alpha$ -OHE1 and the low values of 2-OHE1 (ratio, 0.42) as compared to the control group (2.09), which was an important component of metabolic syndrome. The BC patients had the high level of concomitant endocrine metabolic disturbances with the high body mass index, which reflected the clinical manifestation of metabolic syndrome. Indinol used to treat both hormone-dependent and hormone-independent BC showed an antimetabolic effect that was most pronounced 6 months later.

**Conclusion.** Thus, early correction of metabolic disturbances with antimetabolites is one of the important, pathogenetically sound areas in the prevention of BC.

**Key words:** breast cancer, estrogen metabolites, 2-hydroxyestrone, 16 $\alpha$ -hydroxyestrone, Indinol, Indinol Forto, hormone-dependent breast cancer, hormone-independent breast cancer, targeted therapy

### Введение

Устойчивая тенденция к росту заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), особенно в крупных городах, а также увеличивающаяся динамика смертности от данного вида опухолей обуславливают актуальность поиска возможных решений, способствующих снижению темпов роста данного заболевания [1].

С годами возрастает риск развития РМЖ у женщин как на фоне высокого уровня эстрогенов до менопаузы, так и на фоне эстрогенной недостаточности после нее, следовательно, данное заболевание связано не только с уровнем эстрогенов, но и с множеством других факторов.

В репродуктивном периоде нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонозависимых органах, в том числе и в тканях молочных желез, которые являются мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и опосредованно гормонов других эндокринных желез организма [2–4].

Метаболическая активность эстрогена напрямую связана с активацией его специфических рецепторов [5].

В настоящее время выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстрогенозависимых тканях (в которых имеются рецепторы к эстрогену). В основном это происходит по 2 направлениям: эстроген может стимулировать деление клеток молочной железы, которые уже имели какие-либо мутации в ДНК или вновь приобрели какую-либо мутацию [6].

Превращение метаболитов эстрогена осуществляется монооксигеназная система печени, которая представлена ферментами цитохрома P450 (CYP450). Основная задача этих ферментов – катализировать образование гидроксипроизводных различных ксенобиотиков, что облегчает их растворимость и выведение с мочой. CYP450 семейства 1A (CYP1A1) катализирует присоединение гидроксила во 2-м и 16-м положениях углерода в молекуле эстрогена (E1). Изофермент CYP1A1 является индуцибельной формой и активируется в ответ на пищевые ингредиенты и сигаретный дым. Он катализирует образование 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1). Другой фермент надсемейства CYP450 –

CYP1B1 катализирует 16-OHE1 с образованием 16 $\alpha$ -OHE1. Эта изоформа фермента индуцируется канцерогенами и пестицидами [7].

Изучение функций этих 2 метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 $\alpha$ -OHE1 и риском развития опухолей в эстрогенозависимых тканях. В то же время при повышении уровня 2-OHE1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования. Многочисленные эксперименты *in vivo* доказали необходимость поддержания такого баланса между этими метаболитами, при котором концентрация 2-OHE1 должна превышать концентрацию 16 $\alpha$ -OHE1 как минимум в 2 раза и более. Отношение 2-OHE1 к 16 $\alpha$ -OHE1 (2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1) является биомаркером, надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогенозависимых опухолей [8].

Повышенное содержание 16 $\alpha$ -OHE1 рассматривается в настоящее время как фактор риска развития РМЖ. Однако при эстрогенонезависимых путях развития опухоли клеточные механизмы меняются [7, 9, 10].

Многочисленные исследования последних лет посвящены фитонутриентам – веществам растительного происхождения, терапевтические концентрации некоторых из них оказывают поразительный эффект, связанный с избирательным ингибированием роста опухолевых клеток, индукцией их апоптоза [11, 12].

Среди известных противоопухолевых соединений растительного происхождения с мультитаргетной активностью особого внимания заслуживают пищевые индолы – индол-3-карбинол (I3C) и его метаболиты. Противоопухолевая защита, оказываемая I3C, основана на широком спектре его активностей. В частности, один из механизмов его противоопухолевой защиты – это его взаимодействие с арилзамещенным рецептором углеводорода (AhR), что блокирует связывание последнего с канцерогенами. При активации AhR в результате взаимодействия с I3C образованный комплекс проникает в ядро и способствует транскрипции CYP1A1 – изоформы CYP450, которая способна гидроксिलировать эстроген во 2-м положении с образованием 2-OHE1. Данный метаболит обладает антипролиферативной (антиэстрогенной) активностью. Маркером эффективности действия I3C является

соотношение 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 [13]. Проникая в клетку, он блокирует множество сигнальных путей, препятствуя фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки.

В настоящее время на российском рынке присутствует единственное лекарственное средство Индинол Форто на основе индолкарбинола и ряд биологически активных добавок. Однако высокоочищенный I3C представлен только в Индиноле. I3C является сильнейшим антиэстрогеном, антиоксидантом, лигандом к AhR, а также блокатором циклооксигеназы-2, т.е. это обладающий мощным антипролиферативным свойством фактор. Его активности распространяются на различные клеточные структуры, и подобное комплексное воздействие на сигнальные пролиферативные пути – уникальное свойство I3C. Кроме этого, препарат обладает удивительной способностью избирательно индуцировать в опухолевых клетках эпителиального происхождения процессы программируемой клеточной гибели – апоптоз [2, 8, 14–16].

### Материалы и методы

Комплексно обследованы 136 женщин, проходивших лечение в РНЦРР в период с 2008 по 2014 г. Из них 44 пациентки составили группу с морфологически подтвержденным гормонезависимым РМЖ, а 42 – с гормонозависимым РМЖ. В контрольную группу вошли 50 женщин без признаков патологии молочной железы.

Средний возраст обследуемых пациенток с диагнозом РМЖ составил  $47,3 \pm 4,1$  года. В контрольной группе этот показатель был  $49,6 \pm 2,5$  года.

Распределение больных РМЖ по стадиям процесса показало преобладание ранних стадий заболевания: T1N0M0 – у 31 (36,05 %) пациентки, T1N1M0 – у 8 (9,30 %), T1N2M0 – у 8 (9,30 %), T2N0M0 – у 19 (22,09 %), T2N1M0 – у 10 (11,63 %), T2N2M0 – у 4 (4,65 %), T2N3M0 – у 3 (3,49 %), T3N1M0 – у 3 (3,49 %).

На первом этапе всем больным основной группы (с диагнозом РМЖ) независимо от стадии было выполнено хирургическое лечение в объеме мастэктомии по Маддену с последующим иммуногистохимическим исследованием для определения уровня рецепторов, в зависимости от которого решался вопрос о назначении антиэстрогенной терапии. На втором этапе проводилась лучевая терапия в стандартных режимах и дозах и химиотерапия по стандартным схемам в зависимости от стадии заболевания.

Для всех пациенток был рассчитан показатель индекса массы тела (ИМТ). ИМТ (или индекс Кетле) измерялся в  $\text{кг}/\text{м}^2$  и рассчитывался по формуле:

$$I = m/h^2,$$

где  $m$  – масса тела в килограммах;  $h$  – рост в метрах.

В рамках нашего исследования мы придерживались классификации ВОЗ, где ИМТ, составляющий 25–30  $\text{кг}/\text{м}^2$ , считается пограничным для нормальной массы тела и ожирения. Все случаи, в которых ИМТ превышал 30  $\text{кг}/\text{м}^2$ , расценивались как ожирение [17].

Всем пациенткам проводилось количественное определение соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1) с использованием иммуноферментного набора ESTRAMET 2/16 $\alpha$  ELISA. Тест ESTRAMET 2/16 $\alpha$  ELISA основан на конкурентном методе твердофазного иммуноферментного анализа.

Значения уровня метаболитов эстрогенов в моче у «здоровых» женщин: 16 $\alpha$ -OHE1 – 0,6–10 нг/мл; 2-OHE1 – 1–20 нг/мл; 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 – 0,6–6 (среднее значение – 2).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного и операционного материалов проводилось в отделении патоморфологии РНЦРР. Полное гистологическое исследование операционного материала в случае РМЖ включало анализ не менее 13 подмышечных лимфатических узлов I и II уровней с указанием индекса злокачественности, определением распространенности внутрипротокового компонента, содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона, индекса пролиферации Ki-67 (MiB-1), экспрессии ErbB-2, p53, Vcl-2, а также определение уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов методом проведения полимеразной цепной реакции в «режиме реального времени» с предварительной реакцией обратной транскрипции (ОТ-ПЦР).

Данные обрабатывались при помощи пакета программ Statistica, разработанного фирмой Statsoft (USA). При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

### Результаты

Для рака репродуктивных органов одним из важных объединяющих моментов является гормональная составляющая канцерогенеза. Мы не можем сегодня досконально знать все аспекты этой проблемы, однако успехи молекулярной биологии за последние 20 лет значительно дополнили наше понимание особенностей роли гормонов (в частности, эстрогенов и их метаболитов) в патогенезе злокачественного процесса.

Концепция об участии эстрогенов в промоции роста опухолей, формировавшаяся на протяжении нескольких десятилетий, считается традиционной. В то время как механизм генотоксического варианта не совсем ясен применительно к классическим эстрогенам. Убедительными генотоксическими свойствами обладает 16 $\alpha$ -OHE1 [18]. Синтез этого метаболита напрямую связан с системой CYP450, что, в свою очередь, является частью или одной из основ-



**Рис. 1.** Частота сопутствующих эндокринно-обменных нарушений у больных РМЖ и пациенток контрольной группы

**Таблица 1.** ИМТ у больных РМЖ и пациенток контрольной группы ( $p < 0,05$ )

Группа	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		
	норма (18,50–24,99), n (%)	повышенное значение (25,00–29,99), n (%)	ожирение (> 30), n (%)
РМЖ (n = 86)	14 (16,3)	44 (51,2)	28 (32,5)
Контрольная группа (n = 50)	28 (56,0)	10 (20,0)	12 (24,0)

ных характеристик метаболического синдрома. Исходя из вышесказанного, эндокринологическая составляющая для пациенток постменопаузального периода – это, прежде всего, составляющая в рамках метаболического синдрома.

Нами прослежена частота сопутствующих эндокринно-обменных нарушений, таких как ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, в группе больных РМЖ в сравнении с группой контроля (рис. 1).

Число наблюдений с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение и гипертоническая болезнь, составило 66 и 62 % соответственно в группе больных РМЖ. Это почти в 2 раза больше, чем в группе контроля (33 и 32 % соответственно). Это указывает на высокую частоту метаболических нарушений, имеющих место при РМЖ в сравнении с женщинами контрольной группы.

Как следует из табл. 1, в группе больных РМЖ всего у 14 (16,3 %) пациенток ИМТ соответствовал показателям нормы, у 44 (51,2 %) больных он был повышен и у 28 (32,5 %) наблюдалось ожирение. При этом

в контрольной группе повышенный ИМТ был отмечен лишь у 10 (20,0 %) женщин и только у 21 (24,0 %) наблюдалось ожирение. Из 50 женщин контрольной группы у 28 (56,0 %) ИМТ соответствовал норме.

Таким образом, ожирение, являясь патогенетическим субстратом продукции эстрогена в постменопаузе, становится как бы маркером гиперэстрогении. Кроме того, жировая ткань является источником ряда значимых с онкологической точки зрения цитокинов: фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6. Многие исследователи рассматривают ФНО- $\alpha$  как медиатор инсулинорезистентности. Количество интерлейкина-6, продукция которого сосредоточена в абдоминальной жировой ткани, значительно увеличивается с развитием ожирения. Имеет значение и тот факт, что женщины с ожирением имеют в сыворотке относительно низкие концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, и, как следствие, у них повышены сывороточные концентрации биодоступных эстрогенов [19, 20].

Такой ключевой фактор метаболического синдрома, как ожирение, приводит к запуску механизма гормонального канцерогенеза.

На наш взгляд, это происходит не столько из-за избыточной продукции классических эстрогенов, сколько из-за особенностей метаболизма стероидов с образованием «агрессивных» метаболитов и их влияния на ткани-мишени.

Нами обследованы 86 пациенток с РМЖ и 50 пациенток контрольной группы с определением уровня метаболитов в моче (16 $\alpha$ -ОНЕ1, 2-ОНЕ1) и их соотношения (табл. 2).

Средний уровень метаболита 2-ОНЕ1 в группе больных РМЖ (7,80 нг/мл) в 3,2 раза ниже, чем в контрольной группе (25,08 нг/мл). В то же время средний уровень метаболита 16 $\alpha$ -ОНЕ1 оказался выше, чем в контрольной группе (18,63 и 12,00 нг/мл соответственно), в 1,6 раза. Соотношение метаболитов в группах также демонстрировало существенные, статистически достоверные ( $p < 0,001$ ) различия. При РМЖ значение 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 находилось на уровне 0,42, в то время как в контрольной группе этот показатель (2,09) более чем в 5 раз превышал ко-

**Таблица 2.** Средний уровень и соотношение 2-ОНЕ1 и 16 $\alpha$ -ОНЕ1 ( $p < 0,001$ )

Группа	Средний уровень метаболитов, нг/мл		2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1
	2-ОНЕ1	16 $\alpha$ -ОНЕ1	
РМЖ (n = 86)	7,80	18,63	0,42
Контрольная группа (n = 50)	25,08	12,00	2,09



Рис. 2. Коэффициент соотношения метаболитов при РМЖ и в контрольной группе

эффицент для больных РМЖ. В контрольной группе уровни метаболита 2-ОНЕ1 находились в пределах от 6,44 до 48,36 нг/мл, а уровни 16α-ОНЕ1 – от 0,6 до 16,33 нг/мл, что соответствовало результатам, полученным другими исследователями [21–25].

Считается доказанным, что для поддержания нормального гормонального баланса как у пре-, так и у постменопаузальных женщин необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16α-ОНЕ1 как минимум в 2 раза. По данным ряда авторов, при понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ, что подтверждается также данными нашего исследования [23, 24].

Для наглядности мы распределили группы исследования (основную и контрольную) на подгруппы в зависимости от уровня 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в значениях: менее 1; в пределах от 1 до 1,5; от 1,5 до 2 и более (рис. 2). В контрольной группе практически не выявлены пациентки (0,1 %) с уровнем 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 менее 1. Напротив, при РМЖ частота уровня 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 менее 1 составила 48,2 %. Коэффициент от 1,0 до 1,5 в контрольной группе имел место в 12,8 % случаев, что примерно в 2,6 раза ниже, чем при РМЖ (33,1 %). И наконец, коэффициент более 2 имел место у большинства женщин контрольной группы – 62,1 %, в то время как при РМЖ такое соотношение отмечено лишь в 2,2 % наблюдений. Все данные статистически достоверны ( $p = 0,0006$ ).

Таким образом, 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 можно считать прогностическим маркером при определении риска развития РМЖ.

Столь значимые различия в метаболизме эстрогенов у больных РМЖ и женщин контрольной группы могут быть объяснены частотой метаболического синдрома, о котором высказываются многие исследователи [19, 24, 26, 27]. С этой точки зрения мы провели анализ значений 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в зависимости от ИМТ (рис. 3).

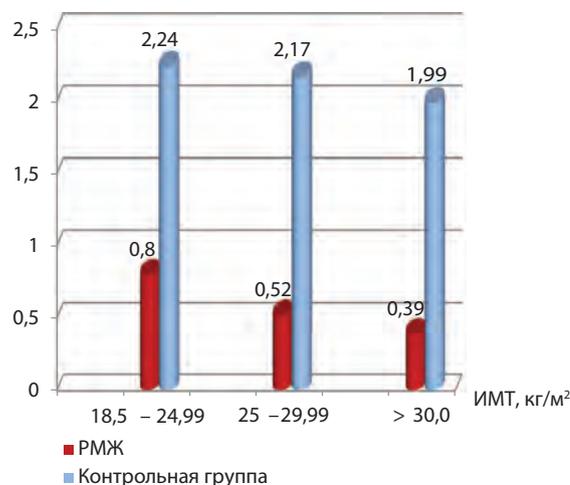


Рис. 3. Средний коэффициент 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 у больных РМЖ и пациенток контрольной группы в зависимости от ИМТ

Обращает на себя внимание то, что в группе больных с низким ИМТ (отсутствие клинически выраженных проявлений метаболического синдрома) отмечен низкий (0,6) коэффициент соотношения метаболитов. Иными словами, при РМЖ участие «агрессивных» метаболитов в формировании баланса гормонов представляется более значительным у пациенток без ожирения. Можно предположить, что у этих больных вклад общего пула эстрогенов более высок и реализация канцерогенного эффекта идет по промоторному «физиологическому» варианту. Эти данные могут дополнить и расширить понимание механизмов возникновения опухоли при так называемом гормонезависимом РМЖ. При ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> в группе контроля зафиксировано снижение коэффициента менее 2. В связи с этим без преувеличения можно констатировать, что любое увеличение ИМТ свидетельствует о формировании целого комплекса метаболических нарушений, а повышенная экспрессия 16α-ОНЕ1 – один из факторов. Иными словами, низкий коэффициент соотношения метаболитов при высоком ИМТ может служить признаком высокого риска развития в будущем опухолей репродуктивных органов. Понимание и учет этого фактора формирует совершенно новые принципы профилактики, мониторинга и ранней диагностики рака репродуктивных органов.

Особое значение в рамках настоящего исследования имеет анализ данных об уровнях метаболитов при различных вариантах РМЖ (гормонозависимый и гормонезависимый варианты). В нашем исследовании у 42 больных имелся гормонозависимый и у 44 – гормонезависимый РМЖ. Мы дополнили иммуногистохимический метод дополнительной методикой ОТ-ПЦР в группе больных гормонезависимым РМЖ ( $n = 12$ ).

Как видно из рис. 4, во всех образцах опухоли отмечена экспрессия мРНК эстрогеновых рецепторов, одна-



Рис. 4. Относительный уровень экспрессии генов (мРНК) эстрогеновых рецепторов гормонезависимого РМЖ методом ОТ-ПЦР

ко ее уровень был весьма вариабелен. Наше объяснение сводится к тому, что иммуногистохимический метод количественно отражает уровень белка рецептора, в то время как метод ОТ-ПЦР дает информацию о генетическом фрагменте, ответственном за экспрессию этого белка. Можно предположить, что при РМЖ всегда запущена генетическая программа синтеза белка эстрогенового рецептора. Отсутствие же его в рамках иммуногистохимического анализа говорит лишь о невысокой чувствительности последнего в идентификации низких концентраций белка. Этот момент исследования чрезвычайно важен с точки зрения понимания гормональной составляющей патогенеза. Ее смысл заключается в том, что при любом варианте рака присутствует гормональная составляющая. Причем эстрогеновый рецептор способен взаимодействовать с любым лигандом, у которого «молекулярный диапазон» близок к эстрогенам. Очевидно, что молекулярная формула метаболита  $16\alpha$ -ОНЕ1 в этом смысле наиболее близка. Причем для реализации гормонального эффекта в присутствии такого агрессивного метаболита, как  $16\alpha$ -ОНЕ1, достаточно минимального уровня эстрогеновых рецепторов. Это допущение позволяет констатировать, что РМЖ – гормониндуцируемое (точнее, индуцируемое метаболитами эстрогенов) и гормонозависимое заболевание. Эти данные свидетельствуют о целесообразности терапии антиэстрогенами и в большей степени – антиметаболитами при всех вариантах РМЖ.

Каковы же уровни экспрессии метаболитов при гормонозависимом и гормонезависимом РМЖ?

Полученные данные (табл. 3) иллюстрируют некую закономерность: при низком уровне рецепторов (гормонезависимый вариант) мы имеем более высокие значения  $16\alpha$ -ОНЕ1 – 19,02 (а значит, и низкое значение  $2$ -ОНЕ1/ $16\alpha$ -ОНЕ1 – 0,53), в то время как при высоком рецепторном статусе (гормонозависимый вариант) соотношение метаболитов несколько выше – 0,61. Представленные данные статистически достоверны и свидетельствуют о том, что низкий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов сопряжен с относительно высоким уровнем экспрессии агрессивного метаболита  $16\alpha$ -ОНЕ1, а это в определенном

Таблица 3. Средний уровень и соотношение  $2$ -ОНЕ1 и  $16\alpha$ -ОНЕ1 в зависимости от варианта РМЖ ( $p < 0,001$ )

Вариант РМЖ	Средний уровень метаболитов, нг/мл		$2$ -ОНЕ1/ $16\alpha$ -ОНЕ1
	$2$ -ОНЕ1	$16\alpha$ -ОНЕ1	
Гормонезависимый ( $n = 46$ )	10,01	19,02	0,53
Гормонозависимый ( $n = 42$ )	5,65	18,23	0,31
Всего ( $n = 86$ )	7,8	18,6	0,42

смысле способно увеличить гормональную составляющую при гормонезависимом варианте РМЖ. У больных РМЖ (в отличие от здоровых женщин) метаболизм эстрогенов ориентирован на продукцию «агрессивного» метаболита  $16\alpha$ -ОНЕ1. Подобное смещение баланса эстрогена создает предпосылки для усиленного образования устойчивого гормонорецепторного комплекса ( $16\alpha$ -ОНЕ1 + рецепторы эстрогена), индуцирующего, в свою очередь, пролонгированный пролиферативный сигнал [9].

Можно ли каким-то образом повысить в организме уровень  $2$ -ОНЕ1 и тем самым заблокировать один из ключевых путей патологической пролиферации в гормонозависимых тканях? В большом количестве проведенных за рубежом экспериментальных и клинических исследований было показано, что активно действующий компонент Индинола и его производные обладают выраженным антиэстрогенным эффектом, стимулируя образование в гормонозависимых тканях антипролиферативного  $2$ -ОНЕ1 и улучшая таким образом значение  $2$ -ОНЕ1/ $16\alpha$ -ОНЕ1 в пользу первого [21].

Базируясь на этих данных, мы предприняли попытку изменить уровень экспрессии эстрогенных метаболитов в сторону усиленной продукции антипролиферативного метаболита  $2$ -ОНЕ1, преследуя две цели: предупреждение новых очагов рака в контралатеральной молочной железе и предупреждение рецидива и метастазирования заболевания.

В этих целях больные РМЖ в течение 6 мес получали высокоочищенный ИЗС, в интервале 3 и 6 мес у них определялся уровень  $2$ -ОНЕ1 и  $16\alpha$ -ОНЕ1 в моче. Результаты этого этапа исследования представлены на рис. 5.

Заметное улучшение в метаболизме эстрогенов отмечено уже после 3 мес приема: существенно снизился уровень  $16\alpha$ -ОНЕ1 (с 18,63 до 12,00 нг/мл) и вырос уровень  $2$ -ОНЕ1 (с 7,8 до 11,31 нг/мл). Соответственно, коэффициент соотношения метаболитов увеличился более чем в 2 раза: с 0,42 до начала лечения до 0,94 через 3 мес. Последующие 3 мес приема привели к полному восстановлению нормального взаимоотношения метаболитов. Коэффициент  $2$ -ОНЕ1/ $16\alpha$ -ОНЕ1 достиг

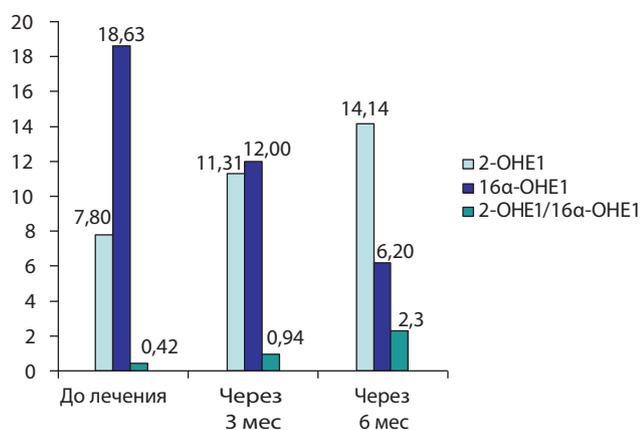


Рис. 5. Средний уровень (нг/мл) и соотношение 2-OHE1 и 16α-OHE1 у больных РМЖ при приеме ИЗ в динамике

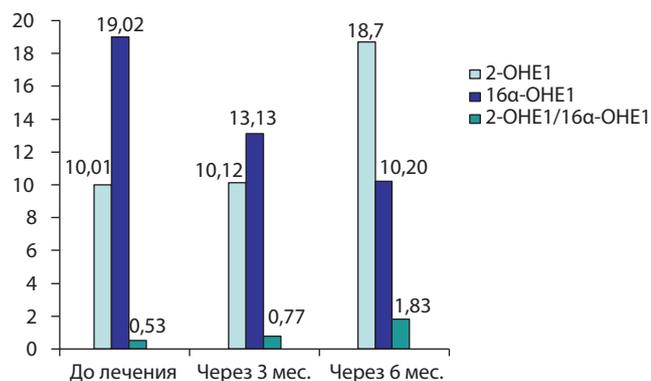


Рис. 6. Средний уровень (нг/мл) и соотношение 2-OHE1 и 16α-OHE1 у больных гормононезависимым РМЖ при приеме ИЗ в динамике

2,31. При этом экспрессия 16α-OHE1 снизилась в 3 раза в сравнении с данными до начала лечения. Иными словами, для достижения полного «метаболического» эффекта необходим длительный, не менее полугод, прием препарата. Этот факт вполне вписывается в механизм фармакокинетики таргетных препаратов, эффект действия которых сопряжен с формированием нормальных физиологических процессов.

Немаловажен вопрос, каким образом реализуется действие Индинола в группе больных гормонозависимым и гормононезависимым РМЖ. Этот фрагмент исследования представлен на рис. 6 и 7.

Представленные данные свидетельствуют о том, что при гормононезависимом РМЖ в интервале 3 мес практически отсутствует динамика в уровнях экспрессии 2-OHE1 (10,01 и 10,12 нг/мл). Наряду с этим экспрессия 16α-OHE1 снизилась на треть (с 19,02 до 13,13 нг/мл), что увеличило коэффициент соотношения метаболитов с 0,53 до 0,77. Следует признать, что динамика в течение 3-месячного приема высокоочищенного ИЗ в группе больных гормононезависимым РМЖ скромная. Однако результаты 6-месячного приема препарата в корне меняют такую точку зрения. За этот период времени удалось практически в 2 раза увеличить

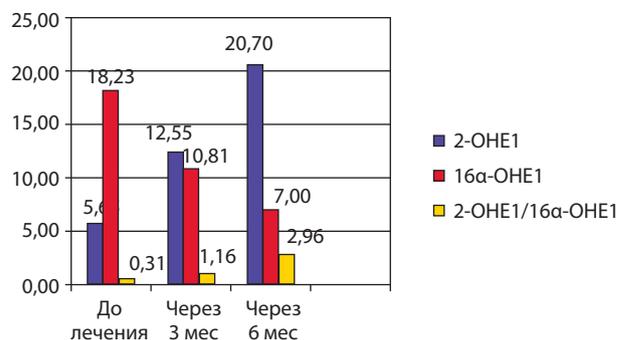


Рис. 7. Средний уровень (нг/мл) и соотношение 2-OHE1 и 16α-OHE1 у больных гормонозависимым РМЖ при приеме Индинола (или Индинола Форто) в динамике

производство 2-OHE1 и в 2 раза уменьшить уровень 16α-OHE1, что позволило достигнуть уровня соотношения метаболитов 1,83. В сравнении с данными до начала лечения (0,53) — это более чем 3-кратное увеличение.

Более динамична ситуация в группе больных гормонозависимым РМЖ (рис. 7). Она достаточно ярко проявляется уже после 3-месячного приема препарата. Более чем в 2 раза возрастает уровень 2-OHE1, и этот темп роста сохраняется далее до 6-месячного приема (5,65 → 12,55 → 20,70 нг/мл). Аналогична ситуация по динамике и в отношении 16α-OHE1, только в обратном направлении (18,23 → 10,81 → 7 нг/мл). Все это позволило кардинально изменить соотношение метаболитов с 0,31 до начала приема Индинола до 2,7 (!) по истечении 6-месячного курса.

### Заключение

Прогресс молекулярной биологии, эндокринологии в проблеме РМЖ позволил обозначить ряд важных моментов, составляющих гормонозависимую часть его патогенеза. Очевидно, что, блокируя основные каналы поступления сигналов, стимулирующих пролиферацию (а один из путей — гормонозависимый), мы можем рассчитывать на успех в профилактике и лечении этой патологии. Как видим, при всех вариантах РМЖ проявляется эффект корректирующего действия высокоочищенного ИЗ. Наиболее оптимальный эффект проявляется в течение достаточно длительного (не менее 6 мес) применения Индинола. Все это формирует благоприятную перспективу в патофизиологии РМЖ и делает еще один шаг в реализации патогенетической терапии и профилактике рецидивов этого заболевания. Особенно хочется подчеркнуть, что фармакологическая коррекция должна осуществляться на всех этапах лечения, поддерживая соотношение основных метаболитов на уровне безопасных физиологических значений. Появление на российском рынке лекарственного средства на основе ИЗ под торговым наименованием Индинол Форто открывает широкие перспективы в нормализации метаболических нарушений как при гормонозависимых, так и при гормононезависимых формах РМЖ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эффективности препарата индинол при лечении различных форм мастопатии. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Организационные медицинские и технические аспекты клинической маммологии». М., 2007. С. 149. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V. Evaluation of the efficacy of indinol substance at the treatment of different forms of mastopathy. Materials of the V All-Russian scientific and practical conference "Organizational medical and technical aspects of the clinical mammology". Moscow, 2007. P. 149. (In Russ.)].
3. Crowe J.P. Jr, Gordon N.H., Hubay C.A. et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1999;173:273–8.
4. White R., Parker M.G., Molekular mechanism of steroid hormone action. *End Related Cancer* 1998;5:1–14.
5. Jordan V.C. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. *Cancer Cell* 2004;5:207–13.
6. Frasar J., Danes J.M., Komm B. et al. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancers cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology* 2003;144:4562–74.
7. Swaneck G.E., Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 alpha-hydroxyesterone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;85:7831–35.
8. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., 2005. [Kiselev V.I., Lyashenko A.A. Molecular mechanisms of the regulation of hyperplastic processes. Moscow, 2005. (In Russ.)].
9. Clemons M., Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344(4): 276–85.
10. Segars J.H., Driggers P.H. Estrogen action and cytoplasmic signaling cascades. Part I: membrane-associated signaling complexes. *TRENDS Endocrinol Metab* 2002;13(8): 349–54.
11. Key T.J., Schatzkin A., Willett W.C. et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Publ Health Nutr* 2004;7(1A):187–200.
12. Rahman K.M., Aranha O., Sarkar F.H. Indol-3 carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutr Cancer* 2003;45(1): 101–12.
13. Киселев А.А., Киселев В.И., Северин Е.С. Индол-3-карбинол (Индинол): терапевтические и профилактические эффекты на клетки опухолей молочной железы. *Молекулярная медицина* 2005;2:20–5. [Kiselev A.A., Kiselev V.I., Severin E.S. Indol-3-carbinol (Indinol): therapeutic and prophylactic effects on cells of breast tumors. *Molekulyarnaya meditsina* = *Molecular medicine* 2005;2:20–5. (In Russ.)].
14. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., 2007. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Tumors of reproductive organs (etiology and pathogenesis). Moscow, 2007. (In Russ.)].
15. Моисеенко В.М. Естественная история роста рака молочной железы. Практическая онкология. Избранные лекции. Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. М., 2004. С. 22–3. [Moiseenko V.M. Natural history of the breast cancer growth. Selected lectures. Ed. by S.A. Tulyandin, V.M. Moiseenko. Moscow, 2004. Pp. 22–3. (In Russ.)].
16. Eibl G., Bruemmer D., Okada Y. et al. Steroidal hormones and proliferation, differentiation and apoptosis in breast cells. *Maturitas* 2004;49(1):16–24.
17. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. *Русский медицинский журнал*. 2001;9(2):82–7. [Melnichenko G.A. Obesity in endocrinologist's practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2001;9(2):82–7. (In Russ.)].
18. Walker R.A., Harris A.L., Balslev E. Immunohistochemistry and cancer. Diagnosis. Therapy and prognosis. Corporate Headquarters Denmark, 2004. P. 23.
19. Берштейн Л.М., Зимарина Т.С., Цырлина Е.В. и др. Генетический полиморфизм ферментов стероидогенеза и содержание рецепторов в опухолях репродуктивной системы. *Вопросы онкологии* 2004;50(2):169–73. [Berstein L.M., Zimarina T.S., Tsyrlina E.V. et al. Genetic polymorphism of steroidogenesis enzymes and receptors' content in reproductive system tumors. *Voprosy onkologii* = *Cancer Issues* 2004;50(2):169–73. (In Russ.)].
20. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Русский медицинский журнал* 2001;9(2):56–60. [Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment approaches. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2001;9(2):56–60. (In Russ.)].
21. Bredlow H.L. Nutrient modulation of female hormone metabolism, modifying breast cancer risk. In: *Functional medicine approaches to endocrine disturbances of aging*. Vancouver, British Columbia: Institute of Functional Medicine Proceedings, 2001.
22. Guilemette C., Belanger A., Lepine J. Metabolic inactivation of estrogens in breast tissue by UDP-glucuronosyl-transferase enzymes: an overview. *Brest Cancer Res* 2004;6(6):246–54.
23. Rogan E.G., Badawi A.F., Devanesan P.D. et al. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. *Carcinogenesis (Engl)* 2003;24(4):697–702.
24. Tang S., Han H., Bajic V.B. ERGDB estrogen responsive genes database. *Nucleic Acids Res* 2004;32(Database issue):D533–6.
25. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21:427–33.

## Возможности хирургического лечения местно-рецидивирующего и осложненного рака молочной железы

В.П. Летягин<sup>1</sup>, И.В. Колядина<sup>2</sup>, И.В. Высоцкая<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

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

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;  
Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

**Контакты:** Ирина Викторовна Высоцкая [vysotskaya.irina@mail.ru](mailto:vysotskaya.irina@mail.ru)

Основной причиной смерти пациенток с раком молочной железы является прогрессирование опухолевого процесса (отдаленные метастазы, локорегионарные рецидивы, контралатеральный рак). Возникновение локальных рецидивов связывают главным образом с нерадикальностью операции. Статистически значимое влияние на прогнозирование рецидива заболевания оказывают возраст пациентки, опухолевый подтип, персонализированная системная терапия. Вероятнее всего, возврат болезни по типу локального рецидива возможен в подгруппах нелюминальных опухолей с гиперэкспрессией HER-2, а также при трижды негативном варианте опухоли.

В статье представлены данные литературы и собственные наблюдения, касающиеся роли и места хирургического лечения при местно-рецидивирующем раке молочной железы. Приведены основные предикторы возникновения локальных и локорегионарных рецидивов и определены основные показания к выполнению различных вариантов оперативных вмешательств, включая пластические.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, местно-рецидивирующий рак, локальный рецидив, опухолевый подтип, гиперэкспрессия HER-2+, органосохраняющие операции, резекция, санационная мастэктомия, радикальная мастэктомия, пластическое закрытие дефекта

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-30-34

### Possibilities of surgical treatment for locally recurrent and complicated breast cancer

V.P. Letyagin<sup>1</sup>, I.V. Kolyadina<sup>2</sup>, I.V. Vysotskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

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

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
2 Bolshaya Pirogovskaya, Build. 4, Moscow, 119991, Russia

Tumor progression (distant metastases, local-regional recurrences, contralateral cancer) is a main cause of death in patients with breast cancer (BC). The occurrence of local recurrences is associated mainly with the nonradicality of surgery. Patient age, tumor subtype, and personalized systemic therapy have a statistically significant impact on the prediction of recurrence. It is most likely that the disease can come back as a local recurrence in the subgroups of nonluminal tumors with HER-2 overexpression and in those of triple negative cancer.

The paper presents the data available in the literature and the authors' observations concerning the role and place of surgical treatment for locally recurrent BC. It gives major predictors of local and local-regional recurrences and defines main indications for different types of surgical interventions, including plastic surgery.

**Key words:** breast cancer, locally recurrent cancer, local recurrence, tumor subtype, HER-2+ overexpression, organ-sparing surgery, resection, sanitary mastectomy, radical mastectomy, plastic defect closure

По данным ВОЗ, в мире ежегодно выявляется более 1,38 млн новых случаев рака молочной железы (РМЖ) и 460 тыс. смертей от него.

В России РМЖ занимает 1-е место по заболеваемости (20 %) и смертности (17,3 %) среди злокачественных опухолей у женщин [1, 2].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении больных РМЖ, основной причиной смерти

у них является прогрессирование опухолевого процесса, что связано с отдаленными метастазами (61–75 %), локорегионарными рецидивами (16–28 %) и контралатеральным раком (9–11 %) (рис. 1).

При этом 80–90 % рецидивов заболевания в области передней грудной стенки после радикальной мастэктомии (РМЭ) возникают в течение 5 лет, а приблизительно в 30 % случаев локальный рецидив является



Рис. 1. Варианты прогрессирования РМЖ

проявлением метастатической болезни (отдаленное прогрессирование) [3].

Большинство онкологов основной причиной возникновения локальных рецидивов считают нерадикальность операции. Наиболее часто (до 10 %) они возникают после органосохранных операций.

Однако хорошо известно, что далеко не всегда полное удаление молочной железы избавляет от местного прогрессирования заболевания.

При определении предикторов локального рецидивирования учитывались многие факторы. В большинстве работ к таковым относят [2–4]:

- возраст на момент постановки первичного диагноза;
- гистологическую форму опухоли и ее размер;
- опухолевый фенотип (подтип по сочетанию сургатных маркеров);
- степень анаплазии и лимфоваскулярная инвазия;
- объем оперативного пособия;
- использование лучевой терапии и ее вариант;
- использование или отсутствие системного лечения.

В соответствии с последними работами отечественных и зарубежных авторов [5–7], статистически значимое влияние на прогнозирование рецидива заболевания оказывают: возраст пациентки, опухолевый подтип, а также персонализированная системная терапия.

В 2011 г. M.D. Arvold и соавт. опубликовали результаты лечения 1443 больных РМЖ в период с 1997 по 2000 г. после органосохранных операций и различной адъювантной терапии [6]. В изучаемой когорте больных общий кумулятивный риск локального рецидива составил 0,8–2,3 % в группе РМЖ с отсутствием экспрессии HER-2 и 1,1–10,8 % – в когорте пациенток с гиперэкспрессией маркера (табл. 1).

Таблица 1. Вероятность местного рецидива при различных подтипах РМЖ

Подтип РМЖ	Риск местного рецидива, %
Люминальный А	0,8
Люминальный В	2,3
Люминальный В, гиперэкспрессирующий HER-2	1,1
Гиперэкспрессирующий HER-2 нелюминальный	10,8
Трижды негативный	6,7

Как видно из представленных результатов, наиболее вероятен локальный рецидив, который возможен в подгруппах нелюминальных опухолей с гиперэкспрессией HER-2, а также при трижды негативном варианте РМЖ.

При анализе собственного материала (1125 больных, которым была выполнена органосохранная операция, период наблюдения с 1995 по 2000 г.) получены сходные результаты (табл. 2).

При анализе подтипов РМЖ получены схожие с предыдущим исследованием тенденции. Однако следует оговориться, что опухоли большинства пациенток были люминальными и HER-2-отрицательными. Помимо этого, все пациентки получили адъювантную лучевую терапию на оставшуюся часть молочной железы и зоны регионарного лимфооттока, а также профилактическую химиотерапию в зависимости от определенных маркеров или подтипов первичной опухоли.

В 2012 г. В.Ф. Семиглазовым был представлен анализ вариантов прогрессирования больных с разными опухолевыми подтипами по материалам Института онкологии им. Н.Н. Петрова [8].

В исследование были включены 1188 больных с разными стадиями первичного РМЖ, получившие комбинированную и комплексную терапию в соответствии с принятыми стандартами лечения.

В изучаемой когорте местно-регионарные рецидивы были выявлены у 22 (1,6 %) из 1188 больных.

Таблица 2. Частота локального рецидива после органосохранного лечения по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Стадия	Рецидивы, %	Безрецидивная выживаемость, %
T1N0M0	3,6	90,1
T2N0M0	4,8	86,4
T1N1M0	4,1	81,3

Таблица 3. Частота местно-регионарного рецидивирования при различных подтипах РМЖ

Вид операции	Люминальный А (n = 461)	Люминальный В HER-2-негативный (n = 275)	Люминальный В HER-2-позитивный (n = 137)	HER-2-гипер- экспрессирующий (n = 90)	Трижды негативный (n = 225)
PMЭ	0 (0 %)	1 (0,4 %)	2 (1,8 %)	4 (5 %)	3 (1,7 %)
Органосохранная операция	3 (1,8 %)	2 (3,1 %)	2 (6,6 %)	1 (9 %)	4 (7,5 %)

При люминальном А подтипе – в 3 (0,6 %) из 461 случая, при люминальном В HER-2-негативном – у 3 (1 %) из 275 пациенток, при люминальном В HER-2-позитивном – у 4 (2,9 %) из 137 больных. Рецидивирование при сверхэкспрессирующем HER-2-позитивном и трижды негативном подтипах отмечалось у 5 (5,5 %) из 90 и 7 (3,1 %) из 225 пациенток соответственно (табл. 3).

Таким образом, наиболее часто местно-регионарные рецидивы наблюдаются при HER-2-гиперэкспрессирующем, трижды негативном и люминальном HER-2-позитивном подтипах РМЖ.

Анализ влияния объема оперативного вмешательства на частоту локорегионарных рецидивов продемонстрировал аналогичные закономерности: увеличение количества рецидивов после органосохранных операций также характерно для HER-2-гиперэкспрессирующего, трижды негативного и люминального HER-2-позитивного подтипов РМЖ (см. табл. 3). При этом при HER-2-гиперэкспрессирующем молекулярном подтипе чрезвычайно высок процент локальных возвратов болезни и после PMЭ.

Несмотря на значительное внимание к категории больных с прогрессированием заболевания, до настоящего момента не определены стандарты комбинированной терапии пациенток с локальными рецидивами опухолевого процесса.

Практикующие клиницисты используют как местные, так и системные варианты лечения, практически всегда подбирая индивидуальный алгоритм для каждой пациентки. Более того, до настоящего времени совершенно не определены роль и влияние хирургического этапа в комбинированной терапии подобных больных, а также продолжает оставаться предметом дискуссии целесообразность применения реконструктивно-пластических методик в хирургическом лечении данной категории пациенток.

По имеющимся в литературе данным, местный рецидив после PMЭ – ситуация нечастая. По данным РОНЦ [2], их доля не превышает 1,2 %.

Использование хирургического метода в лечении локальных рецидивов в области грудной стенки и послеоперационного рубца известно с XIX века [9]. Сейчас возможность выполнения хирургического

вмешательства определяется термином «операбельность рецидива». Это, как правило, небольшие образования без деструкции окружающих структур, зачастую относящиеся к благоприятным опухолевым подтипам.

Стандартом первичного лечения является по возможности иссечение рецидивной опухоли с последующим облучением и при необходимости системной терапией. При возникновении рецидива на грудной стенке в случаях ранее проведенной лучевой терапии целесообразно хирургическое лечение с последующей системной терапией. Облучение послеоперационного рубца нецелесообразно [10].

В соответствии с практическими рекомендациями RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей (2014), терапия изолированных местных рецидивов должна проводиться аналогично лечению первичной опухоли с предварительным исследованием рецепторов эстрогенов и прогестерона, HER-2, индекса Ki-67 в рецидивной опухоли [11].

Основными вариантами хирургического этапа комбинированного лечения больных с местными рецидивами после органосохранного оперативного вмешательства традиционно являются резекция или мастэктомия.

Современные показания к выполнению резекции соответствуют следующим клиническим ситуациям:

- отсутствие поражения лимфатических узлов;
- неинвазивный характер рецидивной опухоли;
- срок появления рецидива более 2 лет;
- размер рецидивной опухоли не более 2 см и возможность ее иссечения с достижением хорошего косметического результата.

В следующих случаях предпочтение отдается выполнению простой мастэктомии:

- размер рецидивной опухоли более 2 см;
- заведомо неудовлетворительный косметический результат;
- пациентка предпочитает мастэктомию;
- была проведена предшествующая лучевая терапия.

В случаях осложненного локального рецидива: обширная область поражения, деструктивный характер

роста опухоли, поражение регионарных зон, сочетание местного рецидива и отдаленных очагов метастазирования и т.д. вопрос об использовании локального лечения не стоит, а терапия начинается с системного воздействия в зависимости от исследованных маркеров [12].

Вопрос о роли и месте оперативного этапа в комбинированной терапии РМЖ до сих пор также актуален в случаях так называемого осложненного процесса. Речь идет о пациентках, которые обратились за врачебной помощью в ургентной ситуации или при обстоятельствах, которые лимитируют проведение адекватной системной терапии.

Подобные клинические ситуации возникают в случаях, когда:

- опухоль занимает всю молочную железу или выходит за пределы органа;
- имеется значительное по размерам изъязвление кожи;
- наблюдается распад опухоли с нагноением, перифокальным воспалением, кровотечением.

Это делает проблематичным проведение консервативных методов (лучевая и лекарственная терапия) лечения.

Таким больным показана активная хирургическая тактика, т.е. РМЭ с расширением объема вмешательства для удаления первичной опухоли в пределах здоровых тканей с одномоментным пластическим закрытием дефекта передней грудной стенки перемещенными лоскутами (TRAM, TDL и т.д.) или местными тканями.

По данным ряда авторов [5, 12], при выполнении модифицированной РМЭ по поводу местно-распространенного РМЖ следует отступать от видимых краев опухоли на 5–7 см в сторону здоровых тканей для достижения максимального радикализма хирургического вмешательства. Авторы особо акцентируют внимание

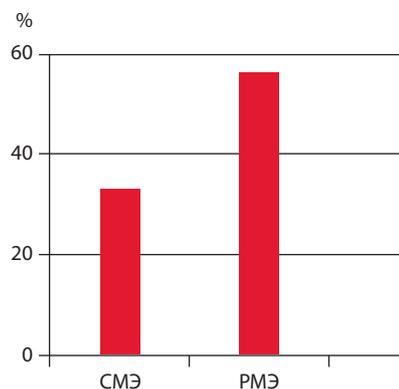


Рис. 2. Выживаемость больных при различных вариантах операций; СМЭ – санационная мастэктомия

на радикализме: отдаленные результаты, полученные в группах больных, которым выполнена РМЭ и санационная операция, свидетельствуют о достоверном преимуществе радикального пособия (рис. 2).

Средняя продолжительность жизни больных местно-распространенным РМЖ после РМЭ с пластикой дефекта передней грудной стенки TRAM-лоскутом составила  $56,2 \pm 8,32$  мес, что достоверно ( $p < 0,01$ ) отличается от средней продолжительности жизни в группе больных, которым была выполнена СМЭ. Средняя продолжительность жизни в этой группе больных составила  $32,7 \pm 5,41$  мес, и ни одна из пациенток не пережила 5-летний рубеж.

Подытоживая вышесказанное, хотелось бы еще раз отметить, что лечение рецидивирующего процесса – трудная, но вполне осуществимая задача. Выбор индивидуального лечебного алгоритма с персонализированной комбинацией системных и местных вариантов – залог успеха и увеличения отдаленной результативности подобной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2012 г. М., 2014. [Davydov M.I., Axel E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Клиническая маммология. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летыгина. М., 2009. 365 с. [Clinical mammology. Ed. by M.I. Davydov, V.P. Letyagin. Moscow, 2009. 365 p. (In Russ.)].
3. Колядина И.В. Лечение больных с локальным и локорегионарным рецидивом рака молочной железы. Материалы Большой конференции RUSSCO по раку молочной железы. М., 2015. С. 107–11. [Kolyadina I.V. Treatment of patients with local and loco-regional recurrence of the breast cancer. Materials of the Big Conference of RUSSCO on the breast cancer. Moscow, 2015. Pp. 107–11. (In Russ.)].
4. Zurrida S. Breast cancer. Practical Glued. 6th ed. Elsevier, 2005. Pp. 309–20.
5. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Биология опухоли или адьювантная системная терапия: что определяет риск развития рецидива при раке молочной железы I стадии? Клинические проблемы онкологии 2015;(6):24–30. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Frank G.A. et al. Tumor biology or adjuvant system therapy: what does determine the risk of recurrence development at the I stage of breast cancer? Klinicheskie problemy onkologii = Clinical Problems of Oncology 2015;(6):24–30. (In Russ.)].
6. Arvold N.D., Alphonse G. Age, tumor subtype and local recurrence after breast conservative surgery. JCO 2011;3891–5.
7. Cadoo K.A., Fornier M.N., Morris P.G. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patients. Q J Nucl Med Mol Imaging 2013;57(4):312–21.
8. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В., Манихас А.Г. Ранний рак молочной железы: прогностическое значение биологических подтипов. Злокачественные опухоли 2012;2(2):12–8. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V., Manihas A.G. Early breast cancer: prognostic meaning of biologic subtypes. Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors 2012;2(2):12–8. (In Russ.)].

9. Семиглазов В.Ф. Хирургическое лечение рака молочной железы (история и современность). Практическая онкология 2002;3(1):21–8. [Semiglazov V.F. Surgical treatment of the breast cancer (history and contemporaneity). *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2002;3(1): 21–8. (In Russ.)].
10. Трофимова О.П. Лучевая терапия в комплексном лечении рецидивов рака молочной железы. В кн.: Поддубная И.В., Колядина И.В., Комов Д.В. Локальные рецидивы рака молочной железы. М.: Media Medica, 2010. С. 48–64. [Trofimova O.P. Radial therapy in the comprehensive treatment of breast cancer recurrences. In: Poddubnaya I.V., Kolyadina I.V., Komov D.V. Local recurrences of the breast cancer. Moscow: Media Medica, 2010. Pp. 48–64. (In Russ.)].
11. Практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Под ред. В.М. Моисеенко. М., 2014. С. 93–107. [Practical recommendations of RUSSCO on the medical treatment of malignant tumors. Ed. by V.M. Moiseenko. Moscow, 2014. Pp. 93–107. (In Russ.)].
12. Семиглазов В.В. Органосохраняющие операции после неoadъювантной терапии рака молочной железы. Материалы Большой конференции RUSSCO по раку молочной железы. М., 2015. С. 103–6. [Semiglazov V.V. Breast-conserving surgeries after the non-adjuvant therapy of the breast cancer. Materials of the Big Conference of RUSSCO on the breast cancer. Moscow, 2015. Pp. 103–6. (In Russ.)].
13. Кубанцев К.Б. Хирургическое лечение больных с местнораспространенными опухолями молочной железы с одномоментной пластикой грудной стенки TRAM-лоскутом. Автореф дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. [Kubantsev K.B. Surgical treatment of patients with local breast tumors with simultaneous thoracic wall plastics with a TRAM-flap. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)].

## Супрессия функции яичников: насколько она необходима у пременопаузальных пациенток, страдающих операбельным гормоночувствительным раком молочной железы?

**П. В. Копосов**

ЗАО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090, Москва, ул. Щепкина, 35;  
ЧУ ДПО «Медицинская школа ЕМС»; Россия, 119027, Москва, ул. Октябрьская, 3А

**Контакты:** Павел Валентинович Копосов [rkoposov@emctmos.ru](mailto:rkoposov@emctmos.ru)

Общепринятым методом адъювантной гормонотерапии у пременопаузальных пациенток, страдающих рецептор-положительным раком молочной железы, является применение тамоксифена. Клинические исследования, демонстрирующие преимущества супрессии функции яичников в адъювантном лечении, имели неоднозначную трактовку. Эмпирическое назначение овариальной супрессии для таких пациенток не имело научно обоснованных доказательств. Члены Американского общества клинических онкологов считают, что овариальная абляция или супрессия должны использоваться при адъювантной гормонотерапии только в определенных случаях. Необратимая абляция функции яичников может улучшить показатели времени до наступления рецидива, вместе с тем ухудшая качество жизни пациенток. Необратимая потеря фертильности пациентками, перенесшими рак молочной железы, может стать ведущим психотравмирующим фактором для них. Аменорея, индуцированная химиотерапией, как считают многие исследователи, снижает риск развития рецидива заболевания. В статье обсуждаются вопросы применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона с тамоксифеном и ингибиторами ароматазы при адъювантной гормонотерапии раннего рака молочной железы. При рассмотрении вопроса о необходимости овариальной супрессии при адъювантной гормонотерапии именно обратимая супрессия функции яичников должна стать стандартом лечения пременопаузальных пациенток.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, адъювантная гормонотерапия, гозерелин, овариальная супрессия, ингибиторы ароматазы, организация онкологической помощи, сохранение фертильности, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, Панель экспертов St. Gallen, тамоксифен

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-35-42

### Ovarian function suppression: To what extent is it necessary for premenopausal patients with operable hormone-sensitive breast cancer?

**P. V. Kopysov**

European Medical Cancer Research Center; 35 Shchepkin St., Moscow, 129090, Russia;  
EMC Medical School; 3A Oktyabrskaya St., Moscow, 119027, Russia

The use of tamoxifen is conventional adjuvant hormone therapy in premenopausal patients with receptor-positive breast cancer. Clinical trials demonstrating the benefits of ovarian function suppression as adjuvant treatment had an ambiguous interpretation. There is no scientific evidence favoring the empiric use of ovarian suppression for these patients. The members of the American Society of Clinical Oncology consider that ovarian ablation or suppression should be used during adjuvant hormone therapy only in certain cases. Irreversible ovarian function ablation may improve time to relapse, by simultaneously deteriorating the quality of life in patients. Irreversible fertility loss in the patients who have experienced breast cancer may become a leading stressful factor for these patients. Many investigators believe that chemotherapy-induced amenorrhea reduces the risk of recurrence. The paper discusses the usage of gonadotropin-releasing hormone agonists in combination with tamoxifen and aromatase inhibitors during adjuvant hormone therapy for early breast cancer. Whether ovarian suppression is needed during hormone therapy is considered, it is the reversible ovarian function suppression that must be standard treatment in premenopausal patients.

**Key words:** breast cancer, adjuvant hormone therapy, goserelin, ovarian suppression, aromatase inhibitors, organization of cancer care, preservation of fertility, gonadotropin-releasing hormone agonists, St. Gallen Expert panel, tamoxifen

Проблема назначения оптимальной гормонотерапии (ГТ) у пременопаузальных пациенток, страдающих ранним раком молочной железы (РМЖ), возникла более 50 лет назад, но так и остается нерешенной на сегодняшний день. Существуют различные подходы к решению этой проблемы:

- применение тамоксифена (ТАМ);

- супрессия функции яичников (СФЯ) путем хирургической кастрации или лучевой абляции;
- использование агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ);
- сочетание методов (например, СФЯ с применением ТАМ или СФЯ с использованием ингибиторов ароматазы (ИА)) [1].

Более того, при РМЖ ГТ часто проводится в дополнение к адъювантной химиотерапии (АХТ), которая часто рассматривается у пременопаузальных пациенток как обязательная опция. АХТ может способствовать угасанию овариальной функции, вызвав непрямой эффект — химиоиндуцированную менопаузу [1].

Рутинное использование СФЯ на фоне приема ТАМ было подвергнуто критическому осмыслению в 2011 г. Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) [2]. По прошествии 3 лет, в 2014 г., ежегодными рекомендациями ASCO адъювантное лечение ТАМ у молодых гормонопозитивных пациенток с РМЖ увеличено на срок до 10 лет, что вызвало неоднозначные суждения [3].

Спорность вопроса по поводу СФЯ объясняется еще и тем, что постоянно появляются работы, неоднозначно оценивающие ее применение при РМЖ у молодых пациенток. Так, A.J. Tevaarwerk et al. [4] опубликовали финальные результаты III фазы исследований (E-3193, INT-0142), в которых в 1994–1997 гг. 345 пременопаузальных пациенток были рандомизированы на 2 группы: принимавшие только ТАМ и дополнительно получавшие СФЯ. Все пациентки имели гормонопозитивный профиль опухоли, у них не было поражения лимфатических узлов (ЛУ) и никто из них не получал АХТ, т. е. у всех больных был документирован ранний РМЖ. При среднем времени наблюдения 10 лет не получено статистически значимых доказательств в пользу достижения первичных точек: время до прогрессирования составило 87,9 % против 89,7 % ( $p = 0,62$ ), а общая выживаемость (ОВ) — 95,2 % против 97,6 % ( $p = 0,67$ ).

Можно ли сделать вывод о неоднозначной эффективности СФЯ у пременопаузальных пациенток с ранним РМЖ по исследованию, в которое вместо запланированных 1600 пациенток были включены только 345, а первичные точки так и не были достигнуты? Наверное, нет, даже несмотря на то, что в литературе имеются ссылки на это. Между тем оценка вторичных точек исследования показала преимущество использования только ТАМ перед его применением в сочетании с СФЯ по улучшенным показателям качества жизни и отсутствию симптомов менопаузы. Этот аспект является немаловажным в оценке эффективности профилактического лечения.

Ценность этого небольшого исследования состоит еще и в том, что 5-летняя ОВ молодых пациенток (до 50 лет) с гормонопозитивным ранним РМЖ, которым не применялась АХТ, а использовалась только ГТ, достигла 95 % и выше [5].

После нескольких десятилетий волонтаристского подхода к применению необратимой хирургической и временной (медикаментозной) кастрации премено-

паузальных пациенток в 2015 г. решены все вопросы, касающиеся применения этих методов в адъювантном лечении РМЖ.

Существует и другая неоднозначная проблема — использование ИА при применении обратимой СФЯ. Эмпирическое назначение в прежние годы обратимой овариальной абляции в сочетании с ИА получило свое научное обоснование лишь в 2014–2015 гг. Ответы на эти вопросы обобщены в 3 крупнейших исследованиях:

- ABCSG-12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12);
- SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial);
- TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial).

Очень важным аспектом понимания СФЯ является необходимость правильно осмыслить и принять те исследования, которые посвящены пролонгированному до 10 лет адъювантному применению ТАМ при раннем РМЖ у пациенток в пременопаузе, — исследования ATLAS (Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter) и aTTom (Adjuvant Tamoxifen — to Offer More?) [6, 7]. Комбинированный анализ этих 2 исследований показал увеличение времени до прогрессирования и снижение риска смерти у пациенток, радикально пролеченных по поводу гормонопозитивного РМЖ и получавших ТАМ в течение 10 лет, по сравнению с 5-летним лечением.

Нельзя оставить без внимания еще 1 крупное плацебо-контролируемое исследование — NCIC Clinical Trials group MA.17, посвященное применению летрозолола после 5-летнего приема ТАМ у женщин, которые на момент начала ГТ были пременопаузальными, а к концу приема препарата стали постменопаузальными [8]. В этом исследовании показана важная роль увеличения продолжительности адъювантной ГТ летрозололом после 5 лет приема ТАМ.

Итак, в 2003 г. Международная группа по исследованиям РМЖ (IBCSG) инициировала 2 крупномасштабных международных исследования III фазы: SOFT и TEXT, включавших пременопаузальных женщин, радикально пролеченных при ранних стадиях гормонопозитивного РМЖ. В исследование SOFT включены пациентки, у которых к ТАМ добавляли овариальную супрессию. В другой группе исследовали влияние на показатели выживаемости ИА эксеместана в сочетании с СФЯ. В данном обзоре литературы мы описываем впечатления от исследования SOFT [9].

В исследовании SOFT 3066 пременопаузальных пациенток, страдающих ранним гормонопозитивным РМЖ, случайным образом распределялись в 3 группы: 1-я группа — пациентки получали только ТАМ в дозе 20 мг в день; 2-я группа — ТАМ в дозе 20 мг + СФЯ; 3-я группа — эксеместан (Aromasin, Pfizer) в дозе 25 мг в день + СФЯ. Лечение продолжалось в течение 5 лет после рандомизации. Хирургическое лечение прово-

дилось в объеме мастэктомии с опциональной радиотерапией или органосохраняющего лечения с последующей лучевой терапией. Предусматривалась обязательная аксиллярная лимфодиссекция либо биопсия сторожевого ЛУ. Пациентки, которым не проводилась химиотерапия, были рандомизированы в течение 12 нед после операции. Женщины, которым проводили химиотерапию до рандомизации и они оставались пременопаузальными, включались в исследование в течение 8 нед после завершения химиотерапии. Не допускалось применение ГТ до рандомизации.

Овариальная супрессия была различной: аналог ЛГРГ, двусторонняя овариэктомия, двусторонняя радиационная абляция. Пациентки, получившие аналог ЛГРГ, опционно могли быть впоследствии подвергнуты двусторонней овариэктомии или облучению яичников. Рандомизация осуществлялась исследовательской группой IBCSG, а стратификация была проведена по критерию «химиотерапия: да/нет», статусу поражения ЛУ, инициальному способу овариальной супрессии. Обследование пациенток и регистрация побочных эффектов определяли общепринятые подходы. Первичная точка исследования была определена как выживаемость без признаков злокачественного заболевания со дня рандомизации до наступления одного из следующих событий: рецидив инвазивного РМЖ (местный, региональный или отдаленный), инвазивный рак противоположной молочной железы, второй инвазивный рак (не РМЖ), смерть без признаков прогрессирования или второе злокачественное заболевание. Вторичными точками стали: время от прогрессирования до рецидива инвазивного рака (местного, регионального или отдаленного) или инвазивного рака противоположной молочной железы, время от рандомизации до отдаленных метастазов, ОВ, определяемая как время от рандомизации до смерти от любых причин.

Дизайн исследования допускал сопоставление групп пациенток, имевших пременопаузальный статус, которым была завершена АХТ или неoadъювантная химиотерапия. Дополнительно к ним в исследование включены те пациентки, которым химиотерапия не проводилась вовсе в соответствии с низким риском рецидива заболевания, а также те, для которых применение только ТАМ было приемлемой опцией лечения. Критериями включения были: документированный пременопаузальный статус, оперированный РМЖ, более 10 % опухолевых клеток которого экспрессировали рецепторы эстрогенов или прогестерона.

С декабря 2003 по январь 2011 г. рандомизированы 1021 пременопаузальная пациентка в группу ТАМ, 1024 – ТАМ + СФЯ, 1021 – эксеместан + СФЯ. За вычетом не вошедших в исследование пациенток 2033 больные были включены в исследовательскую популяцию сравнения ТАМ против ТАМ + СФЯ. Средний

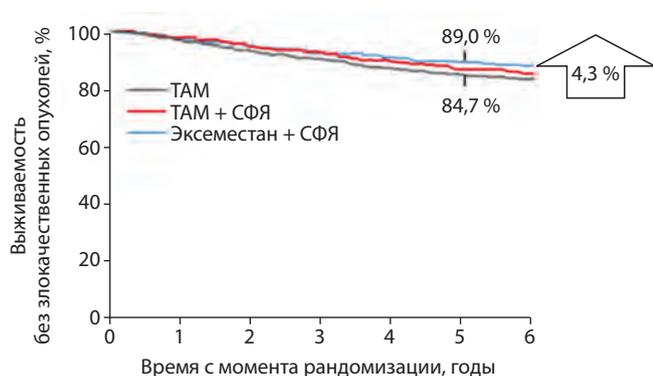
возраст пациенток составил 43 года. Не получили предшествующую химиотерапию 46,7 % пациенток, 53,3 % получили ее до рандомизации и остались пременопаузальными. Пациентки с пораженными ЛУ составили 34,9 %.

Оригинальный статистический анализ исследования SOFT сравнивали по выживаемости без злокачественных опухолей в 3 группах [9]. Дизайн предусматривал включение преимущественно пременопаузальных пациенток, в том числе очень молодых, которые оставались пременопаузальными после химиотерапии и имели вероятность прожить без рецидива в течение 5 лет (более 67 %) при лечении ТАМ (по данным, полученным для больных младше 35 лет на основании ранее проведенных исследований) [9]. В 2011 г. в протокол исследования были внесены дополнения, в соответствии с которыми основной целью исследования стала проверка гипотезы о преимуществе СФЯ + ТАМ по сравнению с монотерапией ТАМ [9]. Было подсчитано, что, если в исследовании будет зарегистрировано 186 событий, включающих рецидив, второй инвазивный рак или смерть, в 2 группах при медиане наблюдения 5 лет, мощность исследования составит по крайней мере 90, 69 и 52 % в выявлении статистически значимого снижения риска и 33,5, 30 и 25 % соответственно при двусторонней вероятности ошибки 1-го рода 0,05. Сравнение группы эксеместан + СФЯ с группой только ТАМ стало вторичной целью, а сравнение группы ТАМ + СФЯ с группой эксеместан + СФЯ было проведено в совместном анализе с исследованием TEXT [10].

Исследование TEXT предусматривало адъювантный прием эксеместана с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГРГ) или ТАМ с аГРГ у женщин с ранним РМЖ, получивших радикальное лечение. При этом АХТ могла опционно включаться в адъювантное лечение при наличии показаний. Если АХТ не назначалась, старт приема ТАМ наступал в течение 6–8 нед после первой инъекции аГРГ. Отбор пациенток проводился методом блочной рандомизации по следующим стратификационным критериям: применение АХТ (да/нет), статус поражения ЛУ. В рандомизации приняли участие 2672 пациентки [10].

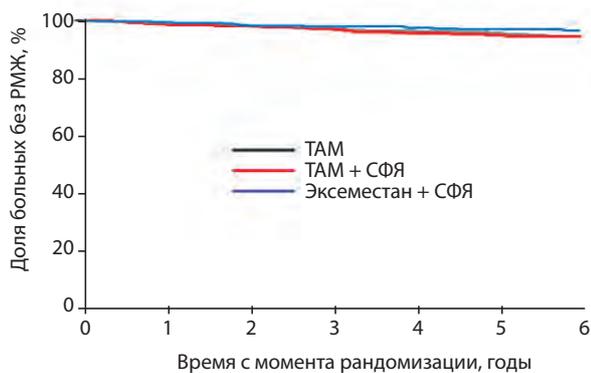
Всего в комбинированный анализ включены 2359 пациенток в группе эксеместан + СФЯ, 2358 – в группе ТАМ + СФЯ, 1021 – в группе только ТАМ (исследование SOFT).

Результаты исследования SOFT показали, что при анализе всех рандомизированных пациенток, у которых к ТАМ была добавлена СФЯ, не наблюдалось существенного преимущества в выживаемости без злокачественных новообразований (рис. 1) [11]. Однако в исследовании был запланирован анализ 2 подгрупп, при проведении которого выяснились очень любопытные факты.



	Больные	События	5-летняя выживаемость, %	Относительный риск (ОР)	95 % доверительный интервал (ДИ)
TAM	1018	160	84,7		
TAM + СФЯ	1015	139	86,6	0,83	0,66–1,04
Эксеместан + СФЯ	1014	113	89,0	0,68	0,53–0,86

**Рис. 1.** Пятилетняя выживаемость без злокачественных опухолей в общей популяции исследования SOFT выше на 4,3 % при добавлении СФЯ к TAM (различия статистически незначимы)



	Больные	События	5-летняя выживаемость, %	ОР	95 % ДИ
TAM	476	24	95,8		
TAM + СФЯ	473	23	95,1	0,95	0,54–1,69
Эксеместан + СФЯ	470	14	97,1	0,59	0,31–1,14

**Рис. 2.** Пациентки, не получавшие химиотерапию (47 %): добавление овариальной супрессии не влияло на долю больных РМЖ

Первая когорта включала 949 пременопаузальных пациенток, для которых приемлемым лечением было назначение только адъювантной ГТ без АХТ. Эти пациентки были преимущественно старше 40 лет, имели небольшие по размеру опухоли без поражения ЛУ (т.е. низкого или промежуточного риска) и отличные результаты при применении только TAM при медиане наблюдения 67 мес. Результаты в данной когорте на сегодня не позволяют сделать выводы относительно эффективности добавления СФЯ к TAM, так как в связи

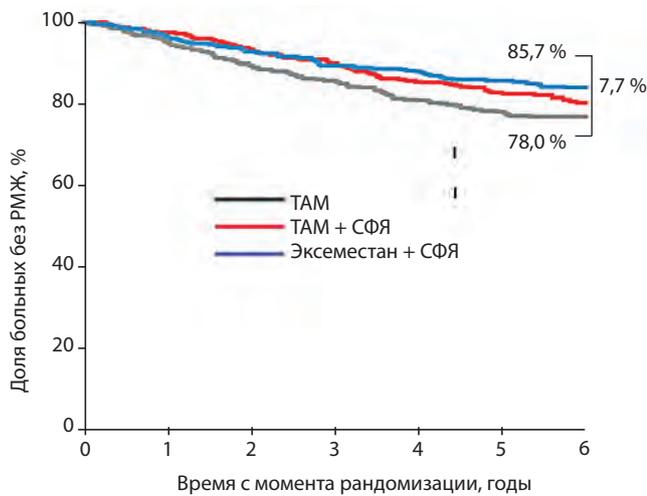
**Таблица 1.** Группы пациенток в исследовании SOFT [10]

Характеристика	Без ХТ (47 %; n = 949)	После ХТ (53 %; n = 1084)	Все пациентки
Медиана возраста, годы	46	40	43
N+, %	9	57	35
Опухоль > 2 см, %	14	47	32
Степень дифференцировки 1, %	41	14	27
Степень дифференцировки 3, %	7	35	22
HER-2-положительный, %	4	18	12
Медиана времени с момента операции, мес	1,8	8,0	3,2

с отличным прогнозом при применении одного TAM число произошедших событий (рецидивов, рака второй молочной железы, других злокачественных опухолей и смертей) оказалось слишком мало (рис. 2). Для окончательных выводов требуется дальнейшее наблюдение.

Вторая когорта включала 1084 пациентки, которые оставались пременопаузальными после завершения АХТ (имели пременопаузальные значения сывороточного эстрадиола). Эти пациентки получили АХТ, так как имели более высокий, чем в первой когорте, риск рецидива (табл. 1, рис. 3) [10, 11]. Также для этой подгруппы был характерен более молодой возраст (медиана возраста – 40 лет) [12]. При медиане наблюдения 67 мес количество событий в этой когорте было достаточным, чтобы сделать вывод о том, что добавление СФЯ к адъювантной ГТ TAM значительно снижает риск рецидива (см. рис. 3).

При планировании исследования SOFT предполагали, что добавление СФЯ к TAM снизит относительный риск рецидива, второго злокачественного заболевания или смерти на 25 %, а замена TAM на эксеместан в сочетании с СФЯ снизит относительный риск указанных событий еще на 25 %. После учета ковариат в модели Кокса снижение относительного риска смерти, рецидива или второго инвазивного рака в исследовании SOFT составило 22 % при добавлении к TAM СФЯ ( $p = 0,03$ ), а при применении СФЯ с эксеместаном относительный риск был еще на 25 % ниже. Как и ожидалось, быстрых результатов в этих 2 исследованиях достичь не удалось. Редкие события



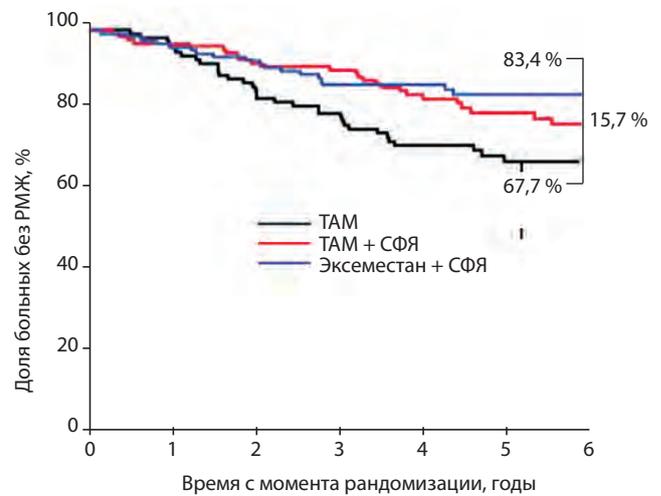
	Больные	События	5-летняя выживаемость, %	ОР	95 % ДИ
ТАМ	542	116	78,0		
ТАМ + СФЯ	542	97	82,5	0,78	0,60–1,02
Эксеместан + СФЯ	544	80	85,7	0,65	0,49–0,87

**Рис. 3.** Пациентки, не получавшие химиотерапию (53 %): СФЯ с применением эксеместана увеличила долю больных без признаков, особенно РМЖ

для оценки показателей выживаемости привели к тому, что лишь спустя десятилетие стал возможен совместный анализ этих 2 исследований. При объединенном анализе исследований SOFT и TEXT было показано снижение относительного риска рецидива, второго инвазивного рака или смерти на 28 % в группе эксеместан + СФЯ по сравнению с ТАМ + СФЯ. Снижение относительного риска рецидива или рака второй молочной железы в группе эксеместан + СФЯ составило 34 % по сравнению с ТАМ + СФЯ ( $p < 0,001$ ) [10].

Комбинированный анализ исследований TEXT и SOFT позволяет сделать 2 важных вывода. В общей популяции ТАМ в сочетании с СФЯ продемонстрировал снижение риска рецидива или рака второй молочной железы на 2 % в течение 5 лет в сравнении с монотерапией ТАМ. У пациенток более высокого риска (те, которым проводилась АХТ) добавление СФЯ к ТАМ снижало риск рецидива или рака второй молочной железы уже на 4,5 %, а использование режима эксеместан + СФЯ – на 7,7 % по сравнению с монотерапией ТАМ. Эти данные полностью соответствуют сравнению ТАМ и ИА у постменопаузальных пациенток [13].

Основываясь на ранее проведенных исследованиях (IBCSG and U.S. Intergroup Trials [14]), пациентки моложе 35 лет составляют группу высокого риска по сравнению с женщинами более старшего возраста. Результаты исследования SOFT показали, что добав-



	Больные	События	5-летняя выживаемость, %	95 % ДИ
ТАМ	112	34	67,7	57,3–76,0
ТАМ + СФЯ	121	27	78,9	69,8–85,5
Эксеместан + СФЯ	117	19	83,4	74,9–89,3

**Рис. 4.** Больные моложе 35 лет (11,5 % от всей популяции, 94 % получили химиотерапию): наибольшее снижение доли больных без РМЖ на фоне овариальной супрессии

ление СФЯ играет особенно важную роль в исходе заболевания у наиболее молодых пременопаузальных пациенток [15, 16]. Среди этой группы пациенток рецидив возникает в 1/3 случаев при приеме только ТАМ и лишь у 1/6 – при лечении эксеместаном с овариальной супрессией (рис. 4) [11]. Именно этот вывод является вторым из самых важных после проведенного комбинированного анализа исследований SOFT и TEXT.

Таким образом, были проанализированы 4690 женщин, получивших СФЯ + ТАМ или СФЯ + эксеместан. В противоположность исследованию E-3139, 42 % пациенток имели метастазы в ЛУ, 57 % получали АХТ и неоадьювантную химиотерапию. Медиана времени наблюдения составила 68 мес, а статистически значимое увеличение выживаемости без злокачественных опухолей было отмечено в группе эксеместана в сочетании с СФЯ (5-летняя выживаемость без злокачественных опухолей составила 91,1 и 87,3 % соответственно; ОР 0,72; 95 % ДИ 0,60–0,85;  $p < 0,001$ ) [17]. По аналогии с исследованием BIG (Breast International Group) 1-98 (сравнение адьювантного режима летрозолола и ТАМ у постменопаузальных пациенток), для оценки различий в ОВ требуется дальнейшее наблюдение [10].

Третьим важным сравнительным исследованием по СФЯ с использованием ТАМ или ИА стало исследование ABCSG-12. Дизайном исследования было предусмотрено сравнение ТАМ с применением гозере-

Таблица 2. Ключевые результаты последних исследований комбинированной ГТ у пременопаузальных пациенток с гормонопозитивным ранним РМЖ [20]

Исследование	Пациенты, n	Медиана наблюдения	Время без прогрессирования	ОВ
E-3193	345 (100 % ЛУ(-), без АХТ)	9,9 года	87,9 % (ТАМ) против 89,7 % (ТАМ + СФЯ), ОР 1,17; 95 % ДИ 0,64–2,12; $p = 0,62$	95,2 % (ТАМ) против 97,6 % (ТАМ + СФЯ), ОР 1,19; 95 % ДИ 0,53–2,65; $p = 0,67$
ABCSG-12	1803 (70 % ЛУ(-), 5 % АХТ)	62 мес	97 событий (анастрозол + СФЯ) против 89 событий (ТАМ + СФЯ), ОР 1,08; 95 % ДИ 0,81–1,44; $p = 0,591$	48 смертей (анастрозол + СФЯ) против 27 смертей (ТАМ + СФЯ), ОР 1,63; 95 % ДИ 1,05–2,52; $p = 0,03$
SOFT + TEXT (совместный анализ)	4690 (58 % ЛУ(-), 57 % АХТ)	68 мес	91,1 % (эксеместан + СФЯ) против 87,3 % (ТАМ + СФЯ), ОР 0,72; 95 % ДИ 0,60–0,85; $p < 0,001$	95,9 % (эксеместан + СФЯ) против 96,9 % (ТАМ + СФЯ), ОР 1,14; 95 % ДИ 0,86–1,151; $p = 0,37$

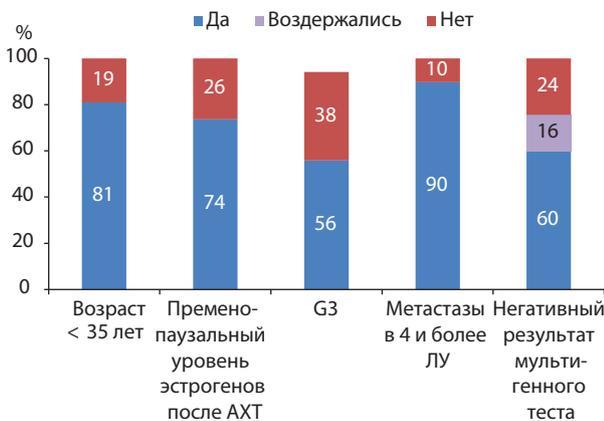
Таблица 3. Доля больных с заранее определенными нежелательными явлениями [21]

Нежелательные явления (согласно СТСАЕ 3.0)	ТАМ + СФЯ (n = 1005)		ТАМ (n = 1006)	
	I–IV степени	III–IV степени	I–IV степени	III–IV степени
Приливы	93	13	80	8
Потливость	62	–	48	–
Снижение либидо	47	–	42	–
Сухость влагалища	50	–	42	–
Депрессия	52	4	47	4
Бессонница	57	5	46	3
Костно-мышечные симптомы	75	5	69	6
Остеопороз (%; T < 2,5)	20 (6)	0,3	12 (3)	0,1
Артериальная гипертензия	23	7	17	5
Сахарный диабет	3	1	2	0,3
Гипергликемия	5	1	2	0,1
Любые III–IV степени	–	31	–	24

лина или анастрозола и гозерелина с или без адъювантным назначением золедроновой кислоты у пременопаузальных пациенток, страдающих гормонопозитивным РМЖ. Неoadъювантную химиотерапию получали 5 % пациенток, у 30 % были поражены ЛУ. Особенность исследования заключалась в том, что в нем было запрещено проведение АХТ. Исходы заболевания были также превосходны: 96 % больных были живы при среднем времени наблюдения 62 мес [18]. Однако результаты в группах ТАМ и анастрозола заметно отличаются от результатов исследований SOFT и TEXT.

Выживаемость без злокачественных опухолей оказалась идентичной в обеих группах сравнения, а риск смерти – на 39 % ниже при применении комбинации гозерелин + ТАМ по сравнению с комбинацией гозерелин + анастрозол (ОР 1,63; 95 % ДИ 1,05–2,52;  $p = 0,03$ ).

Это исследование примечательно еще одним любопытным открытием: вторичный анализ прояснил значение роли ожирения как потенциального фактора резистентности к ИА. В исследовании ABCSG-12 пациенты, которым назначалась комбинация ИА + го-



**Рис. 5.** St. Gallen–2015: большинство экспертов сочли основными факторами, требующими добавления СФЯ, метастазы в 4 и более регионарных ЛУ, возраст < 35 лет и пременопаузальный уровень эстрогенов после АХТ

зерелин, имели почти 50 % повышение риска рецидива и 3-кратное повышение риска смерти [19] по сравнению с комбинацией ТАМ + гозерелин в случаях увеличенного индекса массы тела до начала ГТ.

Таким образом, возможными причинами несоответствия в результатах исследований TEXT и SOFT (преимущества ИА + СФЯ), с одной стороны, и ABCSG-12 (преимущества ТАМ + СФЯ), с другой, могут быть различия в степени ожирения наблюдаемых пациенток (в исследованиях TEXT и SOFT могло быть меньше пациенток с ожирением), в прогнозе (в исследованиях TEXT и SOFT было допустимо включение больных после АХТ) и другие факторы.

Обобщая данные, опубликованные в исследованиях E-3193, SOFT, TEXT и ABCSG-12, можно сказать о высокой эффективности комбинированной эндокринотерапии у пременопаузальных и гормонопозитивных пациенток (табл. 2) [20]. Лишь в некоторых случаях пременопаузальные пациентки, страдающие РМЖ, требуют назначения только ТАМ. При плани-

ровании адъювантной ГТ следует учитывать, что пролонгированная до 10 лет ГТ имеет преимущества по сравнению с 5-летним лечением. Между тем анализ исследований TEXT и SOFT показал, что комбинированная ГТ с СФЯ в течение 5 лет более эффективна в группе эксеместана, чем в группе ТАМ, особенно у пациенток молодого возраста [10].

Комбинация эксеместан + обратимая СФЯ будет также полезна тем пациенткам, которым назначение ТАМ противопоказано, или если имеются признаки его плохой переносимости.

Успех использования СФЯ должен соотноситься с побочными эффектами. Добавление овариальной супрессии сочетается прежде всего с менопаузальными симптомами, депрессией, артериальной гипертензией, диабетом, остеопорозом. При комбинировании эксеместана с СФЯ скелетно-мышечные нарушения, сухость влагалища, остеопения наблюдаются чаще, чем при комбинировании СФЯ с ТАМ (табл. 3) [10, 21].

Панель экспертов St. Gallen в 2015 г., проанализировав последние исследования по адъювантной ГТ у пременопаузальных пациенток (рис. 5) [22], большинством голосов назвала следующие факторы, требующие добавления овариальной супрессии:

- метастазы в 4 и более регионарных ЛУ;
- возраст < 35 лет;
- пременопаузальный уровень эстрогенов после АХТ.

В заключение хотелось бы отметить, что добавление СФЯ к ТАМ не приводит к успеху у всей популяции пременопаузальных пациенток. Тем не менее когорта женщин, которые имеют повышенный риск развития рецидива, получают АХТ и сохраняют пременопаузальный уровень эстрадиола, несмотря на химиотерапию, должны получить шанс при овариальной супрессии наряду с ГТ. Остается открытым вопрос выбора между ИА и ТАМ в качестве комбинации с СФЯ, что требует дальнейших клинических исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Partridge A.H., Pagani O., Abulkhair O. et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014;23:209–20.
2. Griggs J.J., Somerfield M.R., Anderson H. et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the cancer care Ontario practice guideline on adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3939–42.
3. Burstein H.J., Temin S., Anderson H. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32:2255–69.
4. Tevaarwerk A.J., Wang M., Zhao F. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3948–58.
5. Fisher B., Dignam J., Wolmark N. et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673–82.
6. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805–16.
7. Gray R.G. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at years in 6.953 women with

- early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl):6s.
8. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013;24:355–61.
  9. Regan M.M., Pagani O., Fleming G.F. et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast* 2013;22:1094–100.
  10. Pagani O., Regan M.M., Wälley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107–18.
  11. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. 37<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Dec 9–13, 2014. Abstr S3-08.
  12. Regan M.M., Pagani O., Wälley B. et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? *Ann Oncol* 2008;19:1231–41.
  13. Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509–18.
  14. Aebi S., Gelber S., Castiglione-Gertsch M. et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869–74.
  15. Goldhirsch A., Gelber R.D., Yothers G. et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:44–51.
  16. Hackshaw A., Baum M., Fornander T. et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:341–9.
  17. Regan M.M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: The BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101–8.
  18. Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12:631–41.
  19. Pfeiler G., Königsberg R., Fesl C. et al. Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:2653–9.
  20. Jankowitz R., Puhalla S., Davidson N.E. Should we embrace or ablate our Urge to (ovarian) suppress? *J Clin Oncol* 2014;32:3920–2.
  21. Bernhard J., Luo W., Ribi K. et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2014;32(suppl):19s.
  22. Consensus 14<sup>th</sup> St. Gallen Breast Cancer Conference 2015 Voting Results. [http://www.oncoconferences.ch/mm/%5Cmm001/SG-BCC\\_2015\\_Vienna\\_\\_Consensus\\_Voting\\_Results\\_Answers\\_in\\_-.pdf](http://www.oncoconferences.ch/mm/%5Cmm001/SG-BCC_2015_Vienna__Consensus_Voting_Results_Answers_in_-.pdf).

**Общие рекомендации по лечению  
раннего рака молочной железы  
St. Gallen-2015, адаптированные экспертами  
Российского общества онкомаммологов**

**В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов,  
Г.А. Дашян, Т.Ю. Семиглазова, П.В. Криворотько,  
К.С. Николаев**

В марте 2015 г. завершила работу 14-я Международная конференция по раку молочной железы St. Gallen-2015, проведенная в Вене впервые.

Как и прежде, конференция закончилась принятием консенсус-документа о рекомендациях по местному и системному лечению ранних (операбельных) стадий рака молочной железы. Не все страны, включая Европу и Северную Америку, безоговорочно принимают отдельные положения рекомендаций. В частности, эксперты Российского общества онкомаммологов (РООМ) подходят с осторожностью к оценке «чистых» хирургических краев при выполнении органосохраняющего лечения, а также к планированию лечения минимальных опухолей pT1b–cN0M0. Впервые в практике работы конференции St. Gallen были рассмотрены и учтены в общих рекомендациях отдельные предложения экспертов РООМ по планированию адъювантного лечения в зависимости от биологических и клиничко-анатомических характеристик заболевания. Многие положения наших рекомендаций 2012–2013 гг. нашли свое отражение в итоговой резолюции международного консенсуса St. Gallen. Это касается как лечебно-ориентированной классификации подгрупп рака молочной железы в целом, так и проблем стандартизации оценки маркера активности опухоли Ki-67 в различных лабораториях и вопроса об улучшении прогностической эффективности использования маркеров ER и PR.

Основные положения рекомендаций St. Gallen учитываются при разработке ESMO.

Под редакцией члена Панели экспертов St. Gallen, чл.-корр. РАН, заслуженного деятеля науки РФ, проф. В.Ф. Семиглазова

## Оглавление

Введение . . . . .	46
Подтипы рака молочной железы . . . . .	46
Обсуждение Панели экспертов . . . . .	50
Хирургия первично-операбельных форм . . . . .	50
Хирургия подмышечной области . . . . .	51
Лучевая терапия . . . . .	51
Морфология (иммуногистохимическое исследование) . . . . .	51
Адьювантная эндокринотерапия пременопаузальных пациенток . . . . .	52
Адьювантная эндокринотерапия постменопаузальных пациенток . . . . .	52
Адьювантная цитотоксическая химиотерапия . . . . .	53
Адьювантная анти-HER-2-терапия . . . . .	53
Неoadьювантная цитотоксическая химиотерапия при люминальных подтипах рака молочной железы . . . . .	54
Неoadьювантная системная терапия при HER-2-позитивном раке молочной железы II стадии . . . . .	54
Неoadьювантная системная терапия для пациенток с трижды негативным раком молочной железы . . . . .	54
Неoadьювантная эндокринотерапия . . . . .	54
Бисфосфонаты . . . . .	54
Пожилые пациентки . . . . .	54
Молодые пациентки . . . . .	54
Мутации высокого риска . . . . .	54
Рак молочной железы, диагностируемый во время беременности . . . . .	54
Беременность после лечения рака молочной железы . . . . .	55
Рак молочной железы у мужчин . . . . .	55
Факторы образа жизни, снижающие риск рецидива . . . . .	55
Краткое изложение рекомендаций лечения рака молочной железы ранних (операбельных) стадий . . . . .	55
Заключение . . . . .	56
Литература . . . . .	57

### Введение

В большинстве стран мира наблюдается нарастающая частота заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), но ресурсы для лечения данной патологии ограничены. Большинство новых случаев РМЖ и смертельных исходов наблюдается в настоящее время в менее развитых регионах мира [1]. Многие страны имеют низкие затраты на здравоохранение в пересчете на душу населения, что резко ограничивает использование дорогих лабораторных тестов. Разработка эффективных, но менее дорогих видов лечения является важным приоритетом [2]. Панель экспертов одобрила результаты нескольких недавно проведенных клинических испытаний, включая SOFT и TEXT, проясняющие роль супрессии овариальной функции (ovarian function suppression, OFS) в комбинации с тамоксифеном или эксеместаном в эндокринотерапии пременопаузальных пациенток, а также испытание ROEMS, подтверждающее протективную ценность лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) для сохранения овариальной функции при проведении адъювантной цитотоксической овариэктомии [3–5]. Всплыл странный парадокс в обосновании локальных видов лечения. Что касается хирургического лечения, то здесь продолжается тенденция к менее экстенсивной (органосохраняющей) хирургии, приводящей к благоприятным исходам [6]. Но метаанализ 3 недавно проведенных клинических испытаний лучевой терапии у N-позитивных пациентов выявил превосходство местного контроля заболевания и выживаемости при расширении полей радиации, включающих зоны регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [7]. Однако в условиях популяционного исследования не наблюдалось такого благоприятного эффекта [8]. Гипофракционированные короткие курсы радиотерапии становятся приемлемой стандартной опцией, обеспечивая удобства для пациентов и сокращая стоимость лечения [9, 10]. Недавний обновленный обзор адъювантного применения ингибиторов ароматазы (ИА) свидетельствует о том, что стратегии первоначального лечения ИА лучше, чем исходная терапия тамоксифеном [11]. Метаанализ выявил превосходство результатов применения ИА в сравнении с тамоксифеном в этот период (когда виды лечения отличались), и этот дефицит не восполнялся после переключения с тамоксифена на ИА. Возможно, это и так для пациентов более высокого риска. Анализ исследования BIG 1-98 свидетельствует о том, что пациенты промежуточного риска характеризуются благоприятными исходами при любом режиме, включающем ИА, в то время как пациенты самого низкого риска имеют благоприятные отдаленные результаты на одном тамоксифене [12, 13]. Если лечение up-front ИА плохо переносится, переключение на тамоксифен безопасно и эффективно [14].

### Подтипы рака молочной железы

Экстенсивный геномный анализ опухолей у больных РМЖ открыл 4 когерентные (последовательные) группы [15], схожие с биологическими подтипами, определяемыми профилированием генной экспрессии [16]. Подтипы РМЖ (табл. 1) могут быть определены мультипараметрическими молекулярными тестами, такими как PAM-50 [7] или Mamma Print/Blue Print [17]. Однако в клинической практике ключевым вопросом является не разделение на формальные «внутренне присущие» подтипы РМЖ, а распознавание пациентов, которые получают или не получают пользу от специфической терапии. В этих целях используется несколько мультипараметрических молекулярных маркеров [18, 19]. Поскольку в большинстве стран мира такие тесты неприменимы из-за логистических или финансовых причин, разработаны суррогатные подходы, использующие приемлемые иммуногистохимические (ИГХ) тесты для рецепторов эстрогенов (ER), рецепторов прогестерона (PR), индекса Ki-67 и сверхэкспрессии или амплификации HER-2 с помощью *in situ* гибридизации (FISH), хотя с меньшей прогностической информацией, чем формальное молекулярное тестирование [20, 21]. Стандартные патоморфологические характеристики представляются адекватными для выделения клинически полезных групп, таких как трижды негативный, HER-2-позитивный гормон-рецептор-негативный и HER-2-позитивный гормон-рецептор-позитивный РМЖ, для которых лечебные рекомендации обычно не являются спорными. Зато наиболее часто возникают споры при выборе лечения пациентов с люминальным заболеванием, определяемым наличием ER и/или PR, когда клиницисты стремятся избежать как избыточного, так и недостаточного лечения. Судя по сообщениям, наблюдаются существенные отличия использования химиотерапии у таких пациентов в различных географических зонах [22, 23].

Различные мультипараметрические оценки молекулярных маркеров всегда включают гены, отражающие пролиферативную активность. Поэтому можно полагать, что прогностическая информация в этих тестах в основном зависит от включенных пролиферативных генов [24]. ИГХ-измерение пролиферативной активности, использующее оценку Ki-67, оказалось спорным. При этом мало сомнений, что измерение индекса Ki-67 обеспечивает надежную прогностическую информацию [25] и высокий его уровень предсказывает пользу от дополнительной цитотоксической химиотерапии. Однако определение единственного (стандартного) полезного «разделительного среза» (cut-point) оказалось пока невозможным из-за остающихся аналитических и преаналитических барьеров [26, 27].

Таблица 1. Лечебно-ориентированная классификация подгрупп РМЖ (St. Gallen, 2015)

Клиническая группа	Примечания
Трижды негативный	Негативные ER, PR и HER-2
Гормон-рецептор-негативный HER-2-позитивный (ER-/HER-2+)	Рекомендации ASCO/CAP
Гормон-рецептор-позитивный HER-2-позитивный (ER+/HER-2+)	Рекомендации ASCO/CAP
Гормон-рецептор-позитивный HER-2-негативный (ER+/HER-2-)	ER- и/или PR-позитивные $\geq 1\%$ <sup>1</sup>
Высокая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, низкая пролиферация, ограниченное распространение опухоли (tumour burden) (люминальный А), благоприятный прогноз, низкий риск рецидива заболевания	Прогностически благоприятные мультипараметрические молекулярные маркеры. Высокая экспрессия ER/PR и низкий индекс Ki-67 <sup>2</sup> , малое число или отсутствие метастатических ЛУ (0–3), маленький размер опухоли (T1, 2)
Промежуточный прогноз	Промежуточное значение только по 21-генной шкале риска среди нескольких мультипараметрических молекулярных маркеров. Неопределенная степень риска и чувствительность к эндокринотерапии и цитотоксическому лечению
Низкая экспрессия рецепторов стероидных гормонов, высокая пролиферация, значительное распространение опухоли (tumour burden) (люминальный В), высокий риск рецидива заболевания	Неблагоприятные мультипараметрические молекулярные маркеры. Низкая экспрессия ER/PR и высокий индекс Ki-67 <sup>1</sup> , большее число метастатических ЛУ, III степень гистологической злокачественности, выраженная лимфоваскулярная инвазия, большой размер опухоли (T3)

<sup>1</sup> Значения ER между 1 и 9 % считаются сомнительными. Одна эндокринотерапия не может быть назначена больным с такими значениями ER;

<sup>2</sup> оценка Ki-67 должна интерпретироваться с учетом местных лабораторных показателей, например, если в лаборатории среднее значение Ki-67 при гормон-рецептор-положительном РМЖ составляет 20 %, значение 30 % или выше может считаться высоким, а 10 % или менее – низким.

Таблица 2. Результаты недавних исследований, представленные на 14-й Международной конференции по первичной терапии раннего РМЖ, и их влияние на тактику лечения больных (St. Gallen, Vienna, 2015)

Область и лечение	Состояние исследований/влияние на тактику лечения
Хирургическое лечение	<p>За последние десятилетия местно-регионарные рецидивы возникают реже [28]. Метаанализ исследований хирургического лечения не показал дальнейшей выгоды при достижении более широких «чистых» краев резекции, чем «отсутствие красителя на опухоли» [29]. Этот вывод применим независимо от характеристик опухоли, таких как дольковый гистотип рака, обширный внутрипротоковый компонент, молодой возраст или неблагоприятный биологический подтип [6].</p> <p>Как было показано в ряде крупных исследований, у женщин с опухолями T1–2 и клинически негативными ЛУ (cN0) отказ от подмышечной лимфаденэктомии при наличии макрометастазов в 1 или 2 ЛУ [30, 31] оказался безопасным [32].</p> <p>В большом популяционном исследовании в США, включавшем более 200 тыс. женщин, было отмечено, что 7 % из них подверглись контралатеральной профилактической мастэктомии. Хотя наблюдалось небольшое преимущество в показателе выживаемости [33], не была доступна информация о статусе BRCA, который, как известно, является показанием к профилактической мастэктомии и маркером получения пользы от такой операции [34].</p> <p>За последние 2 десятилетия в США отмечается увеличение частоты выполнения контралатеральных профилактических мастэктомий, в частности у женщин моложе 40 лет [35]. В Европе такая тенденция менее выражена [36, 37].</p> <p>Биопсия сигнальных ЛУ у пациентов, получивших неoadъювантную химиотерапию, является выполнимым и точным методом [38–41]. У больных с поражением подмышечных ЛУ до начала неoadъювантной химиотерапии частота ложноотрицательных результатов биопсии сигнальных ЛУ высоко коррелирует с числом выявленных и удаленных для исследования сигнальных ЛУ.</p> <p>Органосохраняющее лечение после неoadъювантной химиотерапии возможно даже при мультифокальной или мультицентричной опухоли при условии достижения «чистых» краев резекции или в случае, если в результате неoadъювантного лечения был достигнут полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) [42].</p>
Местно-регионарная лучевая терапия	<p>Обзор 3 последних исследований по лучевой терапии, включавших N-позитивных пациентов (pN+), показал превосходный контроль за заболеванием и более высокие показатели выживаемости при включении в поля облучения зон регионарного лимфооттока [7].</p>

Продолжение табл. 2

Область и лечение	Состояние исследований/влияние на тактику лечения
Прогностическое значение мультипараметрических молекулярных маркеров	В исследовании NSABP B-14 было показано, что Oncotype DX <sup>®</sup> является предиктором отдаленного рецидива [43]. Тем не менее в исследовании ATAC он не являлся предиктором отдаленного рецидива после эндокринотерапии, в то время как шкала PAM-50 ROR <sup>®</sup> и основанная на ИГХ шкала IHC4 <sup>®</sup> являлись прогностически значимыми и после завершения 5 лет эндокринотерапии [44, 45]. Кроме того, в австрийских исследованиях ABCSG 6 и ABCSG 8 молекулярный маркер EndoPredict <sup>®</sup> был прогностически значимым спустя 5 лет, особенно в сочетании с клиническими факторами [46]. В 2 исследованиях было показано, что маркер Breast Cancer Index <sup>®</sup> (BCI) был значимым в оценке прогноза раннего и позднего дистанционного (метастатического) рецидива [47]
Улучшение адъювантной эндокринотерапии у пременопаузальных женщин	Комбинированный анализ испытаний TEXT и SOFT показал явное преимущество применения ИА эксеместана против тамоксифена в сочетании с подавлением функции яичников, в основном с использованием трипторелина [5]. Последующий анализ исследования SOFT показал небольшую выгоду от добавления OFS к тамоксифену у пациенток низкого риска, не получавших цитотоксическую химиотерапию. Напротив, среди пациенток, остающихся в пременопаузе после цитотоксической химиотерапии, добавление OFS улучшает результаты в сравнении с одним тамоксифеном, в то время как комбинация эксеместана и подавления функции яичников была еще более эффективной. Выгода от подавления функции яичников оказалась особенно значительна среди молодых пациенток [3]
Снижение риска преждевременного угасания функции яичников, индуцированного химиотерапией	Подавление функции яичников в комбинации с аналогами ЛГРГ во время химиотерапии у больных с гормон-рецептор-негативным РМЖ снижает вероятность развития преждевременной недостаточности функции яичников, повышает частоту последующих успешных беременностей и не повышает при этом риск рецидива заболевания [4]. Эти данные не подтверждаются в исследовании немецкой группы ZORO
Наблюдательные (обсервационные) регистрационные данные	Поскольку только небольшая часть пациенток участвует в рандомизированных клинических испытаниях, отобранные наборы данных стандартизированного регистра могут предоставить информацию, которая может быть характерна для всей популяции больных. Хотя статистические отклонения (biases) никогда не могут быть полностью исключены из таких наборов, их полезная информация уже описана во многих клинических исследованиях, включая онкологию [48]
Геномика рака	В нескольких недавних исследованиях был представлен расширенный список мутаций и других генетических аномалий у пациенток с рецидивирующим РМЖ. За исключением небольшого количества часто повторяющихся мутантных генов, существует длинный «хвост» генетических аномалий, которые являются редкими, но могут группироваться в отдельные патогенетические пути, такие как путь JUN-киназы [49]
Геномные методики для оценки маркеров	Геномные тесты дают мало дополнительной информации к ИГХ для оценки ER и чуть больше для оценки PR, в то время как были показаны более существенные разногласия между стандартным (обычным) и геномным тестированием на HER-2 [50, 51]
Внутренние подтипы	Попытки воспроизвести внутритиповое различие между люминальным А и люминальным В подтипами, используя обычные патоморфологические характеристики, оказались неудачными. Хотя возможно улучшить определение «внутренне присущих» подтипов [52–54], использование порогового значения некоторых признаков (например, Ki-67) не приносит клинической пользы при выборе тактики лечения. Внутренние подтипы в пределах HER-2-позитивного РМЖ гетерогенны и различаются по прогнозу [55]. Разница между гормон-рецептор-отрицательными и гормон-рецептор-положительными когортами при HER-2-позитивном РМЖ иллюстрируется более высокой частотой pCR на неоадъювантную терапию у больных гормон-рецептор-отрицательным РМЖ [50, 56]. Хотя большинство трижды негативных РМЖ относятся к базальноподобному подтипу [53], различие между этим и другими подтипами является важным для выбора химиотерапии, поскольку карбоплатин столь же эффективен, как доцетаксел, при базальноподобном РМЖ, но менее пригоден при других подтипах [57]. Внутри трижды негативного РМЖ выделяют 7 различных групп, которые заметно отличаются по клиническому ответу на неоадъювантную химиотерапию [58]. Доклинические исследования также показывают неоднородность ответа на терапию другими противоопухолевыми агентами в клеточных линиях различных подвидов трижды негативного РМЖ [59]
Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (tumour-infiltrating lymphocytes, TILs)	TILs чаще всего обнаруживаются при трижды негативном, HER-2-позитивном и других высокопролиферирующих РМЖ. Наличие лимфоцитарной инфильтрации опухоли ассоциируется с нарастанием частоты pCR в ответ на неоадъювантную химиотерапию с увеличением безрецидивной выживаемости и улучшением общей выживаемости безотносительно других прогностических признаков [60, 61], но не среди пациентов, леченных трастузумабом в исследовании N9841 [62]
Иммуносвязанные пути	Доклинические исследования подчеркивают важность воспаления и иммунного окружения в строме и указывают на дополнительные преимущества комбинации лечения, направленного на иммунную систему (например, антилейкин-6), с малыми молекулами, такими как гефитиниб, ингибирующими рецептор EGF, экспрессия которого в противном случае будет повышена [58]. Иммунотаргетные препараты могут быть полезны, имеются последние данные в отношении ингибирования PD-1 [63–65]

Продолжение табл. 2

Область и лечение	Состояние исследований/влияние на тактику лечения
Таргетный путь CDK 4/6 (преодоление резистентности к эндокринотерапии)	Палбоциклиб, ингибитор CDK 4/6, в комбинации с летрозолом показали превосходную клиническую эффективность по сравнению с одним летрозолом в рандомизированном исследовании II фазы PALOMA-1/TRIO-18 [66]
Таргетные пути репарации ДНК	У пациентов с дефицитом репарации ДНК, связанным с мутацией генов <i>BRCA1</i> или <i>BRCA2</i> , была показана высокая частота рСR на химиотерапию препаратами платины [67, 68]. Карбоплатин оказался более активным, чем доцетаксел, у пациентов с метастатическим РМЖ и мутацией <i>BRCA</i> [68]
Таргетный путь PI3K	Сочетание BYL719 (специфического ингибитора PIK3CA-α) и фулвестранта продемонстрировало синергетический эффект на доклинических моделях [69]
Таргетный путь FGFR	Предварительные исследования ингибиторов FGFR довитиниба [70] и люцитиниба [71] продемонстрировали многообещающую частоту ответов, но выраженную токсичность обоих препаратов
Генетические особенности	Тамоксифен снижает риск рака контралатеральной молочной железы у пациентов с мутациями генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> при ER-положительных или ER-отрицательных опухолях [72]
Первичная профилактика	Последние данные подчеркивают роль предшествующей доброкачественной патологии с наличием атипии или без (но в меньшей степени) как фактора риска возникновения РМЖ [73]
Тестирование на ER и PR	Опыт некоторых учреждений показывает, что сомнительное значение окрашивания ER (от 1 до 9 %) чаще наблюдается у молодых пациентов с опухолями высокой степени злокачественности или при HER-2-позитивных или PR-негативных опухолях. При этом более точный прогноз в отношении безрецидивной выживаемости отмечается при ER-отрицательных опухолях [74]. Так как эти пациенты не получают эндокринотерапию, нет информации о прогностической ценности данных значений уровня ER
Преодоление резистентности к эндокринотерапии	Комбинация эндокринотерапии и блокаторов факторов роста может быть полезной стратегией для преодоления резистентности к эндокринотерапии [75]
Определение Ki-67	Большое количество исследований подтверждает прогностическую ценность Ki-67, но в клинической практике возникли трудности. В то время как высокие и низкие значения Ki-67 воспроизводимы и клинически полезны, оказывается, нет оптимального разделительного значения (cut point), по крайней мере предсказывающего рСR только по уровню Ki-67 [76–78]. Международное сотрудничество привело к улучшению согласованности в оценке уровня Ki-67 [27, 78]. Визуальный анализ может помочь уменьшить различия [79]
Неoadъювантная системная терапия	Наблюдалось повышение частоты рСR у пациентов с трижды негативным РМЖ, получавших карбоплатин [80, 81]. Такие результаты не отмечались при HER-2-позитивном заболевании [57, 81]. Также наблюдалось повышение частоты рСR у пациентов с трижды негативным РМЖ, получавших наб-паклитаксел, в сравнении со «стандартным» паклитакселем [57]. Частота рСR была выше у пациентов, в опухолях которых отмечалась лимфоцитарная инфильтрация, или трижды негативный, или HER-2-позитивный РМЖ, получавших лечение карбоплатином [77, 78]. В нескольких исследованиях неoadъювантной терапии было показано, что у пациентов с мутацией <i>PIK3CA</i> , получавших анти-HER-2-терапию, отмечалась более низкая частота рСR [82–84]. Неoadъювантная эндокринотерапия, как правило, требует больше времени для достижения ответа опухоли; лечение может быть продолжено до достижения максимального ответа [85]. Тем не менее отсутствие снижения Ki-67 через 2 нед эндокринотерапии помогает определить группы пациентов, являющихся кандидатами для более раннего перехода на альтернативные виды лечения [11, 86]. Хотя неoadъювантное исследование нео-ALTTO показало явно положительные результаты применения двойной HER-2-блокады [87], адъювантное исследование ALTTO [88], напротив, продемонстрировало неутешительные результаты применения данного вида лечения. Эти, казалось бы, противоречивые результаты могут измениться и исчезнуть при более длительных сроках наблюдения [89]. Отношение рисков (ОР) в исследовании ALTTO, составляющее 0,84, при сравнении двойной блокады с одним трастузумабом [88], как оказалось, было более высоким, чем ожидалось [89]. А значение $p = 0,048$ интерпретировалось как незначимое, потому что в план статистического анализа включалось как двойное ингибирование, так и последовательное применение трастузумаба и лапатиниба
Лучевая терапия	В 2 исследованиях по гипофракционированной лучевой терапии после органосохраняющего лечения были рассмотрены по существу аналогичные схемы [9, 10]. Гипофракционированные режимы, включающие 15 или 16 фракций, в настоящее время широко приняты в качестве стандарта лечения [90, 91]. Данные из популяционного регистра свидетельствуют о том, что радиотерапия на внутренние маммарные (парастернальные) ЛУ также ассоциируется с улучшением выживаемости у пациентов с метастатическими аксиллярными ЛУ [92]

Область и лечение	Состояние исследований/влияние на тактику лечения
Адювантная эндокрино-терапия у пременопаузальных женщин	<p>Результаты исследований SOFT и TEXT показали, что пременопаузальным женщинам с гормон-рецептор-положительными опухолями комбинация овариальной супрессии (трипторелин) и тамоксифена или OFS и ИА должна быть рассмотрена только при высоком риске рецидива, а именно у женщин, оставшихся в пременопаузе после завершения химиотерапии с массивным поражением ЛУ, и у женщин моложе 35 лет [3, 5, 93].</p> <p>Учитывая потенциальную долгосрочную токсичность OFS и отсутствие явных улучшений выживаемости благодаря этим стратегиям и даже некоторое ухудшение общей выживаемости судя по Австрийскому испытанию ABCSG 12, использовавшему OFS + анастрозол [94], следует строго учитывать и предпочтения пациента при решении вопроса о применении OFS.</p> <p>В 3 исследованиях эндокринотерапии [95–97] было показано существенное влияние такого лечения на вазомоторные, климактерические и сексуальные симптомы. Не отмечалось различий в качестве жизни между различными видами лечения, включавшего OFS.</p> <p>В исследованиях SOFT и TEXT для пременопаузальных женщин была разработана комбинированная шкала риска и показано, что более интенсивные методы лечения, такие как подавление функции яичников и экзестран, особенно полезны для пациенток из группы высокого риска [12]</p>
Адювантная эндокрино-терапия у постменопаузальных женщин	<p>В исследовании BIG 1-98 оригинальная комбинированная оценка риска, которая предсказывала 5-летнюю безрецидивную выживаемость [13], была также прогностически полезной для определения отдаленных результатов свыше 5 лет наблюдения. Частота поздних рецидивов не различалась в зависимости от вида лечения (тамоксифен или летрозол) в течение первых 5 лет [12]</p>
Стиль жизни и ожирение	<p>Ожирение ассоциируется с плохими отдаленными результатами лечения. Использование анастрозола (но не летрозола) в адъювантной или расширенной терапии ассоциируется с меньшей пользой у женщин с ожирением [98]</p>
Адювантная системная цитотоксическая химиотерапия	<p>В исследовании пациентов с поражением 0–3 ЛУ независимо от уровня гормональных рецепторов, HER-2 или менопаузального статуса не было показано преимуществ 6 циклов химиотерапии (АС и паклитаксел) по сравнению с 4 циклами [99].</p> <p>Изучение возникновения опухолей костного мозга после системного лечения РМЖ показало немного более высокую их частоту (0,3–0,5 % в течение 10 лет) в сравнении с более ранними исследованиями [100]. Нейротоксичность отмечалась при завершении таксансодержащей химиотерапии у 1/4 пациентов, при этом у 1/3 из них сохранялись симптомы в течение 1–3 лет после завершения терапии [101].</p> <p>В исследовании HERA с увеличением времени наблюдения не отмечалось нарастание признаков кардиотоксичности после завершения химиотерапии и анти-HER-2-терапии трастузумабом [87]</p>
Адювантная анти-HER-2-терапия при РМЖ I стадии (pT1N0M0)	<p>Исследование II фазы по адъювантному применению паклитаксела и трастузумаба (без антрациклинов) показало высокие результаты у больных с HER-2-позитивными опухолями категории pN0, pT1b и pT1c. Несмотря на отсутствие в данном исследовании контрольной группы, этот режим в настоящее время принят в качестве стандарта лечения для пациентов с минимальными HER-2-позитивными опухолями pT1bcN0 [102]</p>
Молодые женщины	<p>В исследовании HERA возраст не являлся ни прогностическим, ни предсказывающим маркером при терапии трастузумабом [103].</p> <p>Терапия агонистами ЛГРГ во время химиотерапии оказалась эффективным методом защиты от преждевременного истощения яичников и сохранения фертильности у молодых женщин с ER-отрицательным РМЖ, получавших химиотерапию [4, 103].</p> <p>В настоящее время продолжается крупное исследование по оценке безопасности прерывания эндокрино-терапии при планировании беременности [103]</p>

### Обсуждение Панели экспертов

Панель рассмотрела 200 вопросов, касающихся местного (хирургического и лучевого) и системного лечения РМЖ, разработанных экспертами заранее в течение нескольких месяцев, предшествующих конференции (табл. 2). Голосование по большинству вопросов проходило в формате: «да», «нет» или «воздержался», в некоторых случаях в виде нескольких взаимоисключающих альтернатив. Воздерживаться было рекомендовано в случае, если у членов Панели не было достаточных доказательств в поддержку своего мнения, или в случае недостаточного соответствующего опыта.

### Хирургия первично-операбельных форм

Группа экспертов поддержала недавние результаты, которые определяют минимально допустимый хирургический край как отсутствие красителя на инвазивной опухоли или на дуктальной карциноме *in situ*, и что данное требование не зависит от неблагоприятного биологического подтипа опухоли, молодого возраста, наличия долькового рака, обширного внутритротокового компонента, наличия мультифокальности или мультицентричности. Те же требования к «чистоте» хирургического края должны применяться при выполнении органосохраняющих операций после неадъювантной системной терапии. Подавля-

ющее большинство членов Панели согласилось, что при мультифокальных и мультицентричных опухолях возможно выполнение органосохраняющей операции при условии достижения «чистых» краев резекции и планировании в дальнейшем лучевой терапии оставшейся ткани молочной железы.

После неoadъювантной химиотерапии Панель не считает необходимым удаление всей площади исходной первичной опухоли в случае, если в результате лечения произошло понижение стадии.

### Хирургия подмышечной области

В свете последних результатов исследований Панель рассмотрела тактику лечения больных с макрометастазами в 1 или 2 сигнальных ЛУ. Панель единогласно согласилась с тем, что при выполнении мастэктомии таким пациентам необходима подмышечная лимфаденэктомия, если лучевая терапия не планируется, однако голоса распределились почти поровну в случае, если мастэктомия в дальнейшем будет дополнена лучевой терапией. Подавляющее большинство членов Панели допускают не выполнять подмышечную лимфаденэктомию при органосохраняющей операции и планировании стандартной тангенциальной лучевой терапии с включением в поля облучения подмышечных ЛУ.

У пациенток с клинически определяемыми ЛУ, которые после неoadъювантной химиотерапии были рестадированы до более низкой стадии, Панель считает возможным выполнение биопсии сигнальных ЛУ, но с обязательной подмышечной лимфаденэктомией даже при наличии поражения только 1 сигнального ЛУ. Частота ложноотрицательных заключений, однако, остается высокой, если не исследованы 3 сигнальных ЛУ и более.

### Лучевая терапия

Курсы гипофракционированной лучевой терапии считаются адекватными независимо от возраста пациентов без предшествующей химиотерапии или без клинически вовлеченных ЛУ. Незначительное большинство членов Панели (51 %) одобряют применение гипофракционированной лучевой терапии даже для пациенток с метастатическими подмышечными ЛУ или получавших предшествующую химиотерапию.

Панель считает, что после органосохраняющей операции при отсутствии поражения подмышечных ЛУ необходимо облучать только молочную железу. При позитивных подмышечных ЛУ можно ограничиться только их облучением, и значительно меньшее число экспертов поддерживают облучение внутригрудных (парастеральных) ЛУ.

По мнению Панели экспертов, после мастэктомии лучевая терапия должна быть стандартной для пациентов с размером опухоли  $\geq 5$  см, наличием макрометастазов в сигнальных ЛУ (но без подмышечной

лимфаденэктомии) и для пациентов с 1–3 позитивными ЛУ и неблагоприятными патоморфологическими характеристиками. При отсутствии неблагоприятных патоморфологических характеристик пациентки с 1–3 пораженными ЛУ, подвергшиеся мастэктомии, могут лечиться без лучевой терапии. Однако незначительное большинство членов Панели (51 %) допускают проведение лучевой терапии в таких случаях для пациентов моложе 40 лет. Эксперты считают, что такие же показания к лучевой терапии применимы после подмышечной лимфаденэктомии без предшествующей биопсии сигнальных ЛУ, даже если исследованы менее 8 ЛУ.

Эксперты придерживаются мнения, что лучевая терапия после мастэктомии должна включать облучение грудной стенки и зон регионарного лимфооттока, при этом 50 % голосовавших допускают не облучать внутригрудные (парастеральные) ЛУ. После одномоментной реконструкции молочной железы лучевая терапия должна включать зоны лимфооттока и в большинстве случаев реконструированную молочную железу.

Лучевая терапия после неoadъювантной химиотерапии должна быть основана на стадии распространения заболевания до неoadъювантной системной терапии.

### Морфология (иммуногистохимическое исследование)

Как и в предыдущих конференциях в Санкт-Галлене, Панель единогласно высказала мнение, что различия между явно гормоночувствительными, низкопролиферативными и прогностически благоприятными люминальными А и менее эндокриночувствительными, высокопролиферативными с более худшим прогнозом люминальными В (HER-2-негативными) опухолями могут быть определены при помощи ИГХ-оценки рецепторов стероидных гормонов (ER, PR) и уровня Ki-67, хотя для использования Ki-67 необходимо знание местных лабораторных значений. Понимая, что ИГХ-тесты не вполне точно определяют истинные подтипы РМЖ, все же явное большинство экспертов не считают, что мультипараметрические молекулярные маркеры необходимы для выявления данных различий. Большинство членов Панели для определения люминальных В (HER-2-негативных) опухолей готовы принять пороговое значение Ki-67 в пределах от 20 до 29 %, однако около 1/5 экспертов полагают, что Ki-67 не должен использоваться вообще для определения данного различия. Только четверть членов Панели считают, что определение подтипа опухоли может быть заменено шкалами риска, рассчитанными с помощью мультипараметрических молекулярных маркеров.

Подавляющее большинство членов Панели не принимают наличие TILs в качестве прогностиче-

ского или предсказательного (предиктивного) маркера при трижды негативном и HER-2-позитивном РМЖ.

Эксперты рассмотрели роль мультипараметрических молекулярных маркеров для анализа прогноза в течение первых 5 лет и свыше 5 лет, и их значение в отборе пациентов, нуждающихся в химиотерапии. Oncotype DX<sup>®</sup>, MammaPrint<sup>®</sup>, шкала PAM-50 ROR<sup>®</sup>, EndoPredict<sup>®</sup> и Breast Cancer Index<sup>®</sup> были одобрены как полезные маркеры для оценки прогноза в течение первых 5 лет. Для оценки прогноза свыше 5 лет мнения членов Панели разделились почти поровну в отношении прогностической ценности Oncotype DX<sup>®</sup> (несмотря на данные, полученные из исследования NSABP Trial B-14 [43]), EndoPredict<sup>®</sup> (несмотря на доклад Dubsk и соавт. (2013)) и Breast Cancer Index<sup>®</sup> (несмотря на доклад Zhang и соавт. (2013)). Лишь PAM-50 ROR<sup>®</sup> была одобрена для оценки прогноза свыше 5 лет. Большинство членов Панели отклонили значение MammaPrint<sup>®</sup> для оценки прогноза свыше 5 лет. Только тест Oncotype DX<sup>®</sup> был одобрен в отношении предсказания пользы от химиотерапии. В клинической практике тесты, являющиеся прогностическими, но не специфически предиктивными (предсказывающими эффективность цитотоксической терапии), обычно используются для принятия решения о проведении такой терапии. Это делается исходя из того, что можно определить группу пациентов с таким хорошим прогнозом, что даже если химиотерапия была бы у них столь же эффективна, как и у пациентов более высокого риска, абсолютный выигрыш оказывается настолько малым (1–2 %), чтобы оправдать такое токсичное лечение.

Подобно этому результат теста, показывающий плохой прогноз, может быть использован в целях оправдания назначения эффективной, но значительно более токсичной эндокринотерапии, такой как OFS + ИА, или более интенсивной и продолжительной цитотоксической химиотерапии.

### **Адъювантная эндокринотерапия пременопаузальных пациенток**

В свете недавно опубликованных результатов исследований SOFT и TEXT Панель рассмотрела рекомендации по лечению на примере 2 клинических случаев. В первом случае женщина 42 лет с негативными ЛУ, G2, T1, ER-положительным РМЖ не получала химиотерапию. Большинство членов Панели назначили бы такой пациентке только тамоксифен. Во втором случае 34-летняя женщина с метастатическими ЛУ, G3, T1, ER-положительным РМЖ оставалась в пременопаузе после адъювантной химиотерапии. Подавляющее большинство членов Панели рекомендовали бы ей подавление OFS и назначили дополнительно эксеместан, а не тамоксифен.

В целом эксперты Панели считают, что факторами, аргументирующими дополнительное применение OFS, являются возраст моложе 35 лет, сохраняющийся пременопаузальный уровень эстрогенов после адъювантной химиотерапии или метастатическое поражение 4 подмышечных ЛУ или более. Почти 56 % экспертов добавляют G3 или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных тестов в качестве показаний к OFS.

К факторам, свидетельствующим в пользу применения ИА (а не тамоксифена) в комбинации с OFS, относятся: метастатическое поражение 4 ЛУ и более (92,5 % голосовавших), возраст 35 лет и менее (59,4 % голосовавших), G3 (55,9 %) или неблагоприятные результаты мультипараметрических молекулярных маркеров (65,8 %). Мнение членов Панели распределилось почти поровну (44 % против 51 %) в отношении сохраняющегося пременопаузального уровня эстрогенов после адъювантной химиотерапии как фактора в пользу назначения ИА, а не тамоксифена дополнительно к OFS.

Эксперты считают: если OFS включена в план лечения, оптимальная продолжительность подавления функции яичников должна достигать 5 лет. Кроме того, они полагают, что расширенная (продленная) эндокринотерапия в течение 10 лет должна рекомендоваться пременопаузальным пациенткам с вовлеченными ЛУ (pN+) или другой отягчающей патологией.

### **Адъювантная эндокринотерапия постменопаузальных пациенток**

Эксперты практически единогласно считают, что пациентки низкого риска (люминальный А) в постменопаузе могут получать только тамоксифен. Тем не менее практически все члены Панели рассматривают метастатическое поражение 4 подмышечных ЛУ и более, G3 или высокий индекс Ki-67 в качестве факторов в пользу назначения ИА. Почти 3/4 членов Панели также считают, что HER-2-позитивный статус опухоли может являться основанием в пользу включения ИА. Эксперты практически единогласно выступили за то, что у пациенток с высоким риском рецидива необходимо изначальное (up-front) назначение ИА, в то время как в отношении их раннего назначения всем больным мнение Панели разделилось почти поровну. Панель одобряет при необходимости переключение с ИА на тамоксифен после 2 лет терапии.

Панель единогласно считает, что после 5 лет терапии тамоксифеном пациенткам с первичным РМЖ с регионарными метастазами (pN+) следует продолжить эндокринотерапию до 10 лет независимо от менопаузального статуса, но не поддерживает такую тактику при первичном РМЖ без поражения подмышечных ЛУ (pN0).

Подавляющее большинство членов Панели выступают за продолжение эндокринотерапии до 10 лет пациенткам с опухолями G3, высоким индексом Ki-67 и пременопаузальным больным, у которых после 5 лет терапии тамоксифеном наступила менопауза.

Затем эксперты рассмотрели более сложную ситуацию, когда пациентки, получавшие 5 лет адъювантное лечение, были переключены с тамоксифена на ИА. Подавляющее большинство высказалось в пользу продолжения терапии ИА до 5 лет.

После завершения первоначальной терапии ИА в течение 5 лет мнение группы экспертов разделилось поровну в отношении дальнейшего назначения тамоксифена до 3–5 лет или ИА в течение 3–5 лет или более или завершения эндокринотерапии.

### Адъювантная цитотоксическая химиотерапия

Ожидая результаты проводящихся клинических испытаний и несмотря на результаты Оксфордского обзора (EBCSCG, 2012), Панель почти единодушно высказала мнение о том, что относительными показаниями для включения адъювантной цитотоксической химиотерапии для пациентов с люминальными типами заболевания являются: G3, метастазы в 4 ЛУ и более, низкий уровень гормональных рецепторов, высокий индекс Ki-67, экстенсивная лимфососудистая инвазия. Большинство экспертов не считают, что метастатическое вовлечение 1–3 ЛУ или возраст моложе 35 лет являются сами по себе показаниями для такого лечения.

Подавляющее большинство членов Панели считают, что люминальный А подтип опухоли менее чувствителен к химиотерапии, и не рекомендуют добавлять данный вид лечения таким больным, основываясь на размере опухоли (категории Т), наличии лимфоваскулярной инвазии или 1–3 метастатических ЛУ. Однако они считают необходимым ставить вопрос о назначении химиотерапии у больных с 4 метастатическими ЛУ и более, опасаясь «недолечения» (under-treatment) таких пациенток.

Панель не считает, что химиотерапия должна быть рекомендована всем больным с люминальным В РМЖ. В частности, в химиотерапии не нуждаются больные с низкими значениями шкал риска Oncotype DX®, MammaPrint®, PAM-50 ROR® или EndoPredict®. Мнение экспертов разделилось поровну в отношении показаний к химиотерапии при промежуточных значениях шкалы риска Oncotype DX®.

При люминальном В РМЖ эксперты рекомендуют при наличии показаний к химиотерапии включение антрациклинов и таксанов. При люминальном А рекомендуются «старые» режимы, такие как AC и CMF [104]. Некоторые эксперты считают, что больным группы высокого риска предпочтительнее дозоуплотненные режимы химиотерапии с под-

держкой гранулоцит-колониестимулирующими факторами.

Панель считает, что при трижды негативном РМЖ химиотерапия должна включать антрациклины и таксаны, несмотря на отсутствие доказательств из рандомизированных испытаний. Эксперты рассматривают платиносодержащие схемы химиотерапии у молодых пациентов только при наличии мутации *BRCA*, однако большинство членов Панели считают, что стандартная антрациклин- и таксансодержащая химиотерапия необходима всем таким больным. Платиносодержащие режимы не должны использоваться рутинно у пациентов без мутации *BRCA*. В отношении значения дозоуплотненной химиотерапии с поддержкой факторами роста мнения экспертов разделились.

Панель почти единогласно считает, что пациентам с HER-2-позитивным РМЖ II стадии необходима химиотерапия, содержащая антрациклины и таксаны, с анти-HER-2-терапией, причем при химиотерапии таксанами анти-HER-2-терапия должна быть назначена одновременно.

### Адъювантная анти-HER-2-терапия

Панель отдельно рассмотрела тактику лечения пациенток с I стадией HER-2-позитивного РМЖ. Подавляющее большинство считают, что анти-HER-2-терапия не требуется при опухолях категории T1a, в то время как большинство считают необходимым назначить данный вид лечения при опухолях T1b и все члены Панели рекомендуют анти-HER-2-терапию больным с опухолями категории T1c. Большинство экспертов готовы рассмотреть комбинацию паклитаксела и трастузумаба без антрациклинов как приемлемый вариант лечения больных с I стадией с размером опухоли до 1 см. Эксперты не были единогласны в отношении целесообразности такого лечения больных с I стадией и размером опухоли > 1 см с незначительным перевесом голосов в пользу назначения антрациклин/таксансодержащей химиотерапии таким больным. Учитывая, что не проводилось клинических испытаний адъювантной анти-HER-2-терапии при опухолях pT1b–c, а рекомендации St. Gallen (2015) основаны на косвенных ретроспективных данных, едва ли они войдут в стандарты лечения таких пациентов во многих странах, включая РФ. Кроме того, надо учесть, что прогноз для таких больных даже при отсутствии адъювантного системного лечения хороший. Показатели 10-летней общей выживаемости достигают почти 90 %.

Ожидая отдаленные результаты проводящихся испытаний APHINITY и ALTTO, Панель не поддерживает пока двойную анти-HER-2-блокаду с добавлением пертузумаба или лапатиниба к трастузумабу в адъювантной терапии.

### Неoadъювантная цитотоксическая химиотерапия при люминальных подтипах рака молочной железы

Панель в целом не поддерживает неoadъювантную цитотоксическую химиотерапию при люминальном А РМЖ, но рассматривает данный вид лечения у женщин, настаивающих на выполнении в дальнейшем органосохраняющей операции. В отношении такой тактики у пациентов с люминальным В (HER-2-отрицательным) РМЖ мнения экспертов разделились. Однако менее половины членов Панели (45,9 %) рекомендовали бы такое лечение.

### Неoadъювантная системная терапия при HER-2-позитивном раке молочной железы II стадии

Большинство членов Панели (97,2 %) поддерживает двойную анти-HER-2-терапию трастузумабом и пертузумабом на основе таксансодержащей химиотерапии таким пациентам, причем предпочтительнее данный вид лечения назначать после антрациклинов.

### Неoadъювантная системная терапия для пациенток с трижды негативным раком молочной железы

Большинство членов Панели считают необходимым назначение больным с трижды негативным РМЖ антрациклин/таксансодержащей химиотерапии и не поддерживают использование высокодозной химиотерапии алкилирующими агентами или применение препаратов платины.

### Неoadъювантная эндокринотерапия

Эксперты считают, что неoadъювантная эндокринотерапия без цитотоксической химиотерапии является приемлемым вариантом лечения постменопаузальных больных с гормон-рецептор-положительным РМЖ. Неoadъювантная эндокринотерапия у женщин в постменопаузе с люминальным А подтипом РМЖ в целях выполнения в дальнейшем органосохраняющей операции является более длительным видом лечения по сравнению с цитотоксической неoadъювантной терапией. Панель считает, что такое лечение должно быть продолжено до 4–8 мес или хотя бы до максимального ответа.

### Бисфосфонаты

Мнение экспертов разделилось в отношении использования бисфосфонатов, таких как золедроновая кислота или клодронат, вместе с адъювантной эндокринотерапией в целях улучшения безрецидивной выживаемости. Большинство экспертов (58,3 %) поддерживают такое лечение у больных в постменопаузе. Менее половины членов Панели (43,6 %) поддерживают такое лечение у пременопаузальных пациенток, получающих агонисты ЛГРГ и тамоксифен. Панель была практически единогласна в отказе от такого лечения пременопаузальным больным,

не получающим ЛГРГ, и не поддерживает использование деносумаба в качестве альтернативы бисфосфонатам.

### Пожилые пациентки

Панель считает, что нет абсолютного возрастного предела для использования стандартных схем химиотерапии. Скорее всего, использование такого лечения должно зависеть от характеристик заболевания, сопутствующей патологии, вероятной продолжительности жизни и предпочтений пациента.

Кроме того, эксперты придерживаются мнения, что нет возрастного предела назначения лучевой терапии.

### Молодые пациентки

Панель считает, что тестирование на мутацию генов *BRCA1* и *BRCA2* показано пациентам моложе 40 лет и больным с отягощенным наследственным анамнезом. Однако нет единого мнения в отношении необходимости тестирования на мутации высокого риска в других генах. Панель рекомендует тестирование пациентам в возрасте до 50 лет с трижды негативным РМЖ.

Эксперты полагают, что сохранение фертильности при помощи консервации ткани яичника или яйцеклетки должно быть предложено по желанию пациенткам моложе 40 лет.

Панель экспертов настоятельно поддерживает использование OFS во время химиотерапии при гормон-рецептор-отрицательном РМЖ в целях сохранения функции яичников и фертильности.

### Мутации высокого риска

Наличие мутации *BRCA1* или *BRCA2* влияет на тактику местно-регионарного и неoadъювантного лечения, но не влияет на тактику адъювантной терапии. Вместе с тем 57,9 % при голосовании высказались за включение платины в режимы адъювантной химиотерапии трижды негативного РМЖ у пациентов с мутацией *BRCA*.

### Рак молочной железы, диагностируемый во время беременности

Панель считает, что для пациенток, у которых РМЖ был диагностирован во время беременности, следует по возможности избегать преждевременных родов, а стандартную химиотерапию проводить во II или III триместре. Органосохраняющее лечение является приемлемым вариантом хирургического лечения, а выполнение лимфосцинтиграфии и биопсии сигнальных ЛУ таким больным безопасно. После мастэктомии должен быть рассмотрен вопрос об одномоментной реконструкции. Анти-HER-2-терапия должна быть назначена после родов.

## Беременность после лечения рака молочной железы

Панель поддерживает возможность прерывания эндокринотерапии после 18–30 мес лечения в целях попытки забеременеть, но только при отсутствии признаков высокого риска.

## Рак молочной железы у мужчин

Признавая, что методом выбора адъювантной терапии РМЖ у мужчин является тамоксифен, Панель не поддерживает использование ИА в сочетании с агонистами ЛГРГ или без них.

## Факторы образа жизни, снижающие риск рецидива

Панель поддерживает использование физических упражнений и диеты в целях снижения массы тела (или предотвращение нарастания массы тела). Нет конкретных рекомендаций по диете для улучшения прогноза, но большинство поддерживает применение добавок, содержащих витамин D, у пациентов с его дефицитом.

## Краткое изложение рекомендаций лечения рака молочной железы ранних (операбельных) стадий

### Хирургическое лечение

Метаанализ серии исследований хирургического лечения показал, что нет дополнительной пользы (снижения риска локального рецидива) от расширения краев резекции свыше, чем «отсутствие красителя на инвазивной опухоли или на протоковой карциноме *in situ*», включая пациентов с лобулярным раком, экстенсивным внутрипротоковым компонентом, больных молодого возраста и с неблагоприятным биологическим подтипом.

Подмышечной диссекции можно избежать у пациентов с 1 или 2 макрометастатическими ЛУ (при условии проведения послеоперационной лучевой терапии на аксиллярную область).

### Лучевая терапия

Контроль заболевания и выживаемость улучшаются, когда у пациентов с метастатическими ЛУ поля облучения расширяются и включают регионарные лимфатические зоны (аксиллярную, парастермальную).

### Неoadъювантная системная терапия

Несмотря на то, что неoadъювантная терапия не улучшает выживаемость по сравнению с такой же адъювантной терапией, становится предпочтительнее проведение цитотоксической терапии у пациентов со II стадией трижды негативного рака, комбинированной химиотерапии и анти-HER-2-терапии (при возможности трастузумабом и пертузумабом) у больных с HER-2-позитивным РМЖ.

### Послеоперационная системная адъювантная терапия

Как кратко представлено в табл. 3, большинство пациентов с трижды негативным РМЖ должны по-

лучать цитотоксическую химиотерапию, содержащую антрациклины и таксаны (92,3 % проголосовавших членов Панели). Хотя чуть больше половины экспертов (57,9 %) допускают, что платиносодержащая терапия может рассматриваться у пациентов с мутацией *BRCA*. У пациентов с HER-2-позитивным заболеванием, без метастазов в ЛУ, с размером опухоли < 2 см (pT1b–cN0M0) рекомендуются неантрациклиновые режимы, включающие паклитаксел и трастузумаб в течение 1 года. При этом следует отметить, что почти 80 % экспертов против назначения анти-HER-2-терапии при pT1a и каждый пятый из числа экспертов возражает против таргетной терапии (анти-HER-2) при опухолях pT1b. Не вызывает сомнения то, что при более распространенном заболевании лечение должно начинаться с антрациклинов с последующим одновременным применением таксанов и трастузумаба (лечение последним продолжается до 1 года).

Пациентки с положительными гормональными рецепторами и позитивным HER-2 (ER+/HER-2+) нуждаются в эндокринотерапии, соответствующей их менопаузальному статусу, в дополнение к первоначальной цитотоксической химиотерапии и анти-HER-2-терапии.

Для пациентов с положительными гормональными рецепторами, но HER-2-негативным заболеванием существует спектр различных видов терапии в зависимости от величины риска и чувствительности к цитотоксической химиотерапии. Пациенты низкого риска с высокой экспрессией гормональных рецепторов (люминальный A) могут быть адекватно лечены с помощью одной эндокринотерапии (в основном тамоксифеном безотносительно менопаузального статуса). Сопоставление относительного уровня экспрессии гормональных рецепторов и пролиферативной активности является важным в определении прогноза и необходимости адъювантной химиотерапии. Мультипараметрические, иммуногистохимические (IHC4 по Cuzick и Dowsett) или молекулярные (Oncotype DX<sup>®</sup>, Endopredict<sup>®</sup>, PAM-50 ROR<sup>®</sup> и BCI<sup>®</sup>) оценки способны идентифицировать группу пациентов с настолько благоприятным прогнозом, что даже если химиотерапия эффективна, польза ее настолько мала, что не перевешивает риски. Пациенты с отягченными анатомическими признаками (крупная T4-опухоль, метастазы в 4 ЛУ и более), а также с высоким Ki-67, низким уровнем гормональных рецепторов, даже при благоприятных результатах молекулярных мультипараметрических оценок могут иметь достаточно высокий риск рецидива заболевания, для них оправданно проведение адъювантной химиотерапии.

Эндокринотерапия пременопаузальных пациентов низкого риска заключается в применении тамоксифе-

Таблица 3. Рекомендации по адъювантному системному лечению

Клиническая группа	Вид лечения	Примечания к лечению
Трижды негативный РМЖ	Цитотоксическая химиотерапия, включающая антрациклины и таксаны	Платиносодержащая химиотерапия может рассматриваться у пациентов с <i>BRCA</i> -мутацией
pT1aN0	Без системного лечения	
pT1b–cN0	Химиотерапия + трастузумаб	Рассмотреть паклитаксел + трастузумаб в течение 12 мес (без антрациклинов)
Более высокие стадии T или N	Антрациклины и таксаны + одновременно трастузумаб в течение 12 мес	Пациенты, не подходящие для терапии антрациклинами, могут получать химиотерапию по схеме TCH® (таксотер, карбоплатин, герцептин)
ER-позитивный HER-2-позитивный	Как выше + последовательно эндокринотерапия в зависимости от менопаузального статуса	
Без экспрессии маркеров низкой гормональной чувствительности (люминальный A)	Одна эндокринотерапия в соответствии с менопаузальным статусом	Рассмотреть применение химиотерапии при метастатическом вовлечении 4 ЛУ и более
Пременопаузальные больные низкого риска	Тамоксифен 5 лет	
Другие пременопаузальные пациенты	Тамоксифен 5–10 лет или OFS + тамоксифен или эксеместан	См. критерии в работах [3, 5, 105]
Постменопаузальные пациенты низкого риска	Тамоксифен 5 лет	
Другие постменопаузальные больные (более высокого риска)	Предпочтительнее раннее начало терапии (up-front) ИА. Продленная адъювантная терапия (5 лет тамоксифен и 5 лет ИА)	Нет доказательств безопасности или эффективности терапии ИА более 5 лет
С экспрессией маркеров низкой эндокриночувствительности (люминальный B)	Адъювантная химиотерапия в большинстве случаев + последовательно эндокринотерапия	См. табл. 1
Факторы, поддерживающие отказ от цитотоксической химиотерапии, несмотря на люминальный B фенотип		Благоприятные результаты мультипараметрических молекулярных тестов, если доступны

на в течение 5 лет. В то время как при более высоком риске следует рекомендовать OFS в комбинации с эксеместаном или тамоксифеном. У пациентов высокого риска, закончивших 5-летнее адъювантное лечение тамоксифеном, оправданно продолжение такого же лечения до 10 лет. Если пациенты стали постменопаузальными, допустим переход с 5-летнего тамоксифена на ИА еще на 5 лет.

У постменопаузальных женщин низкого риска достаточно применение одного тамоксифена. Для других пациентов рекомендуется применение ИА, назначаемых изначально (up-front), особенно при высоком риске рецидива.

Многие пациенты в настоящее время получают ИА в течение 5 лет или в более короткие сроки. Пока нет доказательств рекомендовать расширенную эндокринотерапию у таких пациентов. Общая продолжительность применения ИА в течение 5 лет считается вполне подходящей. К тому же еще нет доказательств

безопасности или эффективности продолжительных периодов терапии ИА, хотя такие исследования уже проводятся.

### Заключение

На 14-й Международной конференции по РМЖ (St. Gallen, 2015) были рассмотрены существенные новые сведения по местно-регионарному лечению и системной терапии раннего РМЖ. При рассмотрении люминального заболевания Панель экспертов больше концентрировалась на показаниях к применению специфических видов терапии, чем на формальном суррогатном определении подтипов РМЖ, идентифицируемых точнее с помощью мультипараметрических молекулярных тестов. Панель одобрила упрощенный режим, включающий паклитаксел и трастузумаб, без антрациклинов в качестве адъювантной терапии у пациентов с маленькими HER-2-позитивными (pT1b–cN0) опухолями. Для пременопау-

зальных пациентов с эндокриночувствительным заболеванием. Панель по существу одобрила применение OFS в сочетании с тамоксифеном или эксеместаном у пациентов высокого риска. Панель отметила значение применения агонистов ЛГРГ во время химиотерапии у пременопаузальных женщин с ER-негативным заболеванием для предотвращения овариальной недостаточности и сохранения фертильности. Панель указала на растущие доказательства прогностической ценности все чаще используемых мультипараметрических молекулярных маркеров, некоторые из которых дают прогностическую информацию позднего (до 10 лет) рецидива заболевания. Было отмечено, что результаты таких тестов, где они доступны, часто используются при принятии решения о включении цитотоксической химиотерапии в общий план лечения пациентов с люминальным заболеванием. При этом пороговые значения этих тестов еще не установлены для данной цели. Остается неизменным, что мультипараметрические молекулярные оценки являются дорогими по стоимости и поэтому недоступными в большей части мира.

Большинство новых случаев РМЖ и смертей от данной патологии сейчас случается в менее развитых регионах мира. Рекомендации Панели о лечении не ставят целью применение их у 100 % пациентов, а скорее устанавливают приемлемые для большинства нормы. Экономические соображения могут потребовать менее дорогостоящих, но в то же время слегка менее эффективных видов терапии.

Доклад Панели экспертов (St. Gallen, 2015) фокусируется на практическом подходе к выбору подходящих видов лечения индивидуально в свете новейшей информации из клинических испытаний и результатов лабораторных исследований. При этом рассматриваются факторы, характеризующие опухоль и состояние организма. В отношении опухоли важны прежде всего таргетные характеристики, такие как гормональные рецепторы, HER-2 и ее метастатический потенциал, отражающийся пролиферативной активностью клеток и анатомическим распространением заболевания. Факторы, характеризующие пациента, включают менопаузальный статус, возраст, сопутствующие заболевания и предпочтения пациента.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Coates A.S. Evolution of the St. Gallen Consensus process for the optimal treatment of women with breast cancer. *The Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 0.1.
3. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:436–46.
4. Moore H.C.F., Unger J.M., Phillips K.A. et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923–32.
5. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371:107–18.
6. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. et al. Society of Surgical Oncology – American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1507–15.
7. Budach W., Kammers K., Boelke E. et al. Adjuvant radiotherapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2013;8:267.
8. Nordenskjold A.E., Fohlin H.I., Albertsson P. et al. No clear effect of postoperative radiotherapy on survival of breast cancer patients with 1–3 positive nodes: a population-based study. *Ann Oncol* 2015;26(6):1149–54.
9. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086–94.
10. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:513–20.
11. Dowsett M. Neoadjuvant endocrine therapy: patient selection, treatment duration and surrogate endpoints. *Breast* 2015; 24(Suppl 1):PG 8.02.
12. Regan M. Predicting benefit of endocrine therapy. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 11.03.
13. Viale G., Regan M.M., Dell'Orto P. et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial. *Ann Oncol* 2011;22:2201–7.
14. Regan M.M., Neven P., Giobbie-Hurder A. et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101–8.
15. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490:61–70.
16. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
17. Bayraktar S., Royce M., Stork-Sloots L. et al. Molecular subtyping predict pathologic tumor response in early-stage breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus capecitabine with or without trastuzumab. *Med Oncol* 2014;31:163–73.
18. Dowsett M., Sestak I., Lopez-Knowles E. et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:2783–90.
19. Eiermann W., Rezaei M., Kummel S. et al. The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol* 2013;24: 618–24.
20. Nielsen T.O., Parker J.S., Leung S. et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:5222–32.
21. Prat A., Adamo B., Cheang M.C. et al. Molecular characterization of basal-like and

- non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2013;18:123–33.
22. Coates A.S., Millar E.K., O'Toole S.A. et al. Prognostic interaction between expression of p53 and estrogen receptor in patients with node-negative breast cancer: results from IBCSG Trials VIII and IX. *Breast Cancer Res* 2012;14:143.
23. Regan M.M., Pagani O., Wälley B. et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? *Ann Oncol* 2008;19:1231–41.
24. Wirapati P., Sotiriou C., Kunkel S. et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008;10:R65.
25. de Azambuja E., Cardoso F., de Castro G. Jr et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer* 2007;96:1504–13.
26. Denkert C., von M.G. Reply to Ki-67 in breast cancer: a useful prognostic marker! *Ann Oncol* 2014;25:542–3.
27. Polley M.Y., Leung S.C., McShane L.M. et al. An international Ki-67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1897–906.
28. Bastien R.R., Rodriguez-Lescure A., Ebbert M.T. et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics* 2012;5:44.
29. Houssami N., Morrow M. Margins in breast conservation: a clinician's perspective and what the literature tells us. *J Surg Oncol* 2014;110:2–7.
30. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303–10.
31. Giuliano A.E., Hunt K.K., Ballman K.V. et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011;305:569–75.
32. Dengel L.T., van Zee K.J., King T.A. et al. Axillary dissection can be avoided in the majority of clinically node-negative patients undergoing breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2014;21:22–7.
33. Yao K., Winchester D.J., Czechura T. et al. Contralateral prophylactic mastectomy and survival: report from the National Cancer Data Base, 1998–2002. *Breast Cancer Res Treat* 2013;142:465–76.
34. Narod S.A. The impact of contralateral mastectomy on mortality in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:581–3.
35. Kurian A.W., Lichtensztajn D.Y., Keegan T.H. et al. Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998–2011. *JAMA* 2014;312:902–14.
36. Guth U., Myrick M.E., Viehl C.T. et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy – a trend made in USA? *Eur J Surg Oncol* 2012;38:296–301.
37. Partridge A.H., Gelber S., Piccart-Gebhart M.J. et al. Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2692–8.
38. Boileau J.F., Poirier B., Basik M. et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC Study. *J Clin Oncol* 2015;33:258–64.
39. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A. et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2015;261:547–52.
40. Galimberti V. Feasibility of sentinel node biopsy in breast cancer after neoadjuvant treatment. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 9.02.
41. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T. et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14:609–18.
42. Ataseven B., Lederer B., Blohmer J.U. et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival of 6,134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1118–27.
43. Wolmark N., Mamounas E.P., Baehner F.L. et al. Recurrence score and quantitative ER expression to predict in late distant recurrence risk in ER+ BC after 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl):Abstr 11024.
44. Sestak I., Cuzick J., Dowsett M. et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 and Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015;33:916–22.
45. Sestak I., Dowsett M., Zabaglo L. et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1504–11.
46. Dubsy P., Brase J.C., Jakesz R. et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2– breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109:2959–64.
47. Zhang Y., Schnabel C.A., Schroeder B.E. et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013;19:4196–205.
48. Sledge G.W., Hudis C.A., Swain S.M. et al. ASCO's approach to a learning health care system in oncology. *J Oncol Pract* 2013;9(3):145–8.
49. Campbell P. Interpreting genomics data at a functional level: What are we learning from large molecular screening projects? *Breast* 2015;24(Suppl 1):G 2.01.
50. Reis-Filho J., Weigelt B. Discrepancies between genetic tools and immunohistochemistry: bad pathology and good signature, and vice-versa. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 2.03.
51. Viale G., Slaets L., Bogaerts J. et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER2 only), and microarray readout (by TargetPrint) of ER, PgR, and HER2: results from the EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial. *Ann Oncol* 2014;25:816–23.
52. Maisonneuve P., Disalvatore D., Rotmensz N. et al. Proposed new clinicopathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER-2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res* 2014;16:R65.
53. Prat A., Cheang M.C., Martin M. et al. Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal a breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:203–9.
54. Viale G. A bad tumor biomarker is as bad as a bad drug: the gap between genomics data and phenotype to predict response. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 2.04.
55. Prat A., Bianchini G., Thomas M. et al. Research-based PAM50 subtype predictor identifies higher responses and improved survival outcomes in HER2-positive breast cancer in the NOAH study. *Clin Cancer Res* 2014;20:511–21.
56. Schneeweiss A., Chia S., Hickish T. et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRVPHAEANA). *Ann Oncol* 2013;24:2278–84.
57. Loibl S. Primary systemic therapy for clinicians: medical and research perspectives. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 8.01.
58. Masuda H., Baggerly K.A., Wang Y. et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2013;19:5533–40.
59. Lehmann B.D., Bauer J.A., Chen X. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for

- selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011;121:2750–67.
60. Adams S., Gray R.J., Demaria S. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer from two phase III randomized breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2959–66.
61. Loibl S. Primary systemic therapy for clinicians: medical and research perspectives. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 8.01.
62. Perez E.A., Ballman K.V., Anderson S.K. et al. Stromal tumor-infiltrating lymphocytes (S-TILs): in the alliance N9831 S-TILs are associated with chemotherapy benefit but not associated with trastuzumab benefit. *Proc SABCG* 2014;S1-06.
63. Curigliano G. Immune pathways and immunome as a target. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 4.02.
64. Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M. et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563–7.
65. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C. et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2015; Suppl:S1–9.
66. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:25–35.
67. Byrski T., Huzarski T., Dent R. et al. Pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:401–5.
68. Tutt A., Ellis P., Kilburn L.S. et al. TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res* 2014;Suppl:S3-01.
69. Baselga J. Targeting PIK3CA pathway. *Breast* 2015;24(Suppl 1).
70. Andre F., Bachelot T., Campone M. et al. Targeting FGFR with dovitinib (TKI258): preclinical and clinical data in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19:3693–3702.
71. Soria J.C., DeBraud F., Bahleda R. et al. Phase I/IIa study evaluating the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lucitanib in advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2014;25:2244–51.
72. Phillips K.A., Milne R.L., Rookus M.A. et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013;31:3091–9.
73. Hartmann L.C., Degnim A.C., Santen R.J. et al. Atypical hyperplasia of the breast – risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372:78–89.
74. Yi M., Huo L., Koenig K.B. et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol* 2014;25:1004–11.
75. Feng Q., Zhang Z., Shea M.J. et al. An epigenomic approach to therapy for tamoxifen-resistant breast cancer. *Cell Res* 2014;24:809–19.
76. Denkert C., Loibl S., Muller B.M. et al. Ki-67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol* 2013;24:2786–93.
77. Denkert C., von Minckwitz G., Brase J.C. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2015;33:983–91.
78. Denkert C. Developing Ki67 as a useful marker. *The Breast* 2015;24(Suppl 1). PG 7.04.
79. Klauschen F., Wienert S., Schmitt W. et al. Standardized Ki-67 diagnostics using automated scoring – clinical validation in the Gepar Trio breast cancer study. *Clin Cancer Res* 2014.
80. Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M. et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:13–21.
81. von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:747–56.
82. Guarneri V., Dieci M., Carbognin L. et al. Activity of neoadjuvant lapatinib plus trastuzumab for early breast cancer according to PIK3CA mutations: pathological complete response (pCR) rate in the CherLOB study and pooled analysis of randomized trials. *Proc ESMO* 2014. Abstr. 2540.
83. Loibl S., von Minckwitz G., Schneeweiss A. et al. PIK3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) therapy in primary HER-2-overexpressing breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3212–20.
84. Majewski I.J., Nuciforo P., Mittempergher L. et al. PIK3CA mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol* 2015.
85. Allevi G., Strina C., Andreis D. et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2013;108:1587–92.
86. Dowsett M., Smith I.E., Ebbs S.R. et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:167–70.
87. de Azambuja E., Procter M.J., van Veldhuisen D.J. et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 2014;32:2159–65.
88. Piccart-Gebhart M.J., Holmes A.P., Baselga J. et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T->L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 15):LBA4.
89. DeMichele A., Yee D., Berry D.A. et al. The neoadjuvant model is still the future for drug development in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):2911–5.
90. Whelan T. Evolving standards in breast cancer radiotherapy: who should receive locoregional RT? *Breast* 2015;24(Suppl 1): PG 10.02.
91. Yarnold J. Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer: clinical, dosimetric and radio-genomic issues. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 10.01.
92. Thorsen L.B., Thomsen M.S., Berg M. et al. CT-planned internal mammary node radiotherapy in the DBCG-IMN study: benefit versus potentially harmful effects. *Acta Oncol* 2014;53:1027–34.
93. Davidson N. Endocrine therapy for premenopausal women: type and duration. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 11.01.
94. Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifene versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the ABCG12 Trial 12. *Ann Oncol* 2015;26:313–20.
95. Bernhard J., Luo W., Ribi K. et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning, and quality of life (QoL) in the IBCSG TEXT and SOFT trials: adjuvant treatment with exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) versus tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2015;32(Suppl 15):abstr. 557.
96. Ribi K., Luo W., Francis P. et al. Patient-reported endocrine symptoms, sexual functioning and quality of life (QoL) in the IBCSG SOFT trial: Adjuvant treatment with tamoxifen (T) alone versus T plus ovarian function suppression (OFS) in premenopausal

- women with hormone receptorpositive (HR+) early breast cancer (BC). *Cancer Res* 2014;Suppl:S3-09.
97. Tevaarwerk A.J., Wang M., Zhao F. et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014;32:3948–58.
98. Goodwin P.J. Obesity and insulin: clinical relevance and research priorities. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 6.03.
99. Shulman L.N., Cirrincione C.T., Berry D.A. et al. Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101. *J Clin Oncol* 2012;30:4071–6.
100. Wolff A.C., Blackford A.L., Visvanathan K. et al. Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: The National Comprehensive Cancer Network Experience. *J Clin Oncol* 2015;33:340–8.
101. Eckhoff L., Knoop A., Jensen M.B. et al. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. *Eur J Cancer* 2015;51:292–300.
102. Tolaney S.M., Barry W.T., Dang C.T. et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:134–41.
103. Pagani O., Ruggeri M., Manunta S. et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast* 2015.
104. Hart C.D., Di Leo A. Defining optimal duration and predicting benefit from chemotherapy in patients with luminal-like subtypes. *Breast* 2015;24(Suppl 1):PG 12.02.
105. Davies C., Pan H., Godwin J. et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805–16.

## Неoadъювантная химиотерапия при распространенном раке яичников: данные литературы и исследования *in vitro*

С. А. Кузнецов, И. Ж. Шубина, Л. Т. Мамедова, А. Н. Грицай,  
Р. Ю. Насырова, М. В. Киселевский, В. В. Кузнецов  
ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Ирина Жановна Шубина [irinashubina@mail.ru](mailto:irinashubina@mail.ru)

В статье проанализирован большой объем литературных данных, посвященных изучению эффективности неoadъювантной химиотерапии (НХТ) при распространенном раке яичников (РЯ), проводимой перед стандартным хирургическим вмешательством. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что схема НХТ с последующей циторедуктивной операцией не менее эффективна, чем первичная циторедуктивная операция, однако до сих пор отсутствуют доказательства преимущества проведения НХТ. Собственные наблюдения были проведены с использованием операционного материала 17 больных РЯ со стадией Т3а–сNxM0, распределенных для сравнительного исследования на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациентки с РЯ, получившие НХТ, во 2-ю – больные РЯ, не получившие НХТ. В экспериментах *in vitro* полученные из интраоперационного материала опухолевые клетки обеих групп обладали способностью образовывать хорошо пролиферирующую культуру. Характеристику культуры опухолевых клеток РЯ проводили на основе анализа цитологических препаратов и функциональной активности этих клеток. Обнаружено, что 35 % опухолевых клеток из полученной культуры РЯ сохраняют свою устойчивость к цитотоксическому действию клеточных-эффекторов (аутологических лимфоцитов) при соотношении клетка-мишень:клетка-эффектор 1:5. Таким образом, и в литературе, и в эксперименте нет однозначного подтверждения того, что применение НХТ перед циторедуктивной операцией является предпочтительным подходом при сравнении с первичным хирургическим лечением. Остается важным вопрос об оптимальном режиме НХТ, который повысил бы ее эффективность.

**Ключевые слова:** неoadъювантная химиотерапия, циторедуктивная операция, рак яичников, пролиферация, культура опухолевых клеток

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-61-66

### Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: literature data and *in vitro* studies

S.A. Kuznetsov, I.Zh. Shubina, L.T. Mamedova, A.N. Gritsay, R.Yu. Nasyrova, M.V. Kiselevsky, V.V. Kuznetsov  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

This paper analyzes large amounts of literature data on studies of the efficiency of neoadjuvant chemotherapy (NCT) for advanced ovarian cancer (OC), which is performed prior to standard surgery. Clinical trials have demonstrated that a NCT regimen followed by cytoreductive surgery is less effective than primary cytoreductive one; however, evidence for the benefit of NCT is lacking so far. The authors conducted investigations using the intraoperative material obtained from 17 patients with T3a–cNxM0 OC, who were divided for a comparative examination into 2 groups. Group 1 included OC patients who received NCT; Group 2 comprised OC patients who did not. The tumor cells obtained from the intraoperative material of both groups were able to generate a well-proliferating culture in *in vitro* experiments. The cultured OC cells were characterized, by analyzing cytological specimens and the functional activity of these cells. It was ascertained that 35 % of the cultured tumor cells from OC retained their resistance to the cytotoxic action of effector cells (autologous lymphocytes) at a target cell/effector cell ratio of 1:5. Thus, both the literature and the experiment provide no unambiguous evidence supporting the fact that NCT before cytoreductive surgery is a better approach than primary surgical treatment. The optimal regimen of NCT, which would be able to enhance its efficiency, remains important.

**Key words:** neoadjuvant chemotherapy, cytoreductive surgery, ovarian cancer, proliferation, cultured tumor cells

#### Введение

По оценке ВОЗ ежегодная заболеваемость раком яичников (РЯ) составляет 3,7 % в структуре онкологических заболеваний среди женщин и 4,2 % в общей смертности от рака. РЯ диагностируется в 70 % случаев на III–IV стадиях заболевания, что связывают с недостатком адекватных программ скрининга и отсутствием ранних клинических симптомов заболевания [1].

В настоящее время стандартом первичной терапии для больных распространенным РЯ предусмотрено хирургическое лечение с максимальной опухолевой редукцией и последующей адъювантной химиотерапией паклитакселом и карбоплатином [2]. Однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении РЯ, у большинства этих больных развивается рецидив в течение 5 лет после установления диагноза.

За последнее десятилетие уровень 5-летней выживаемости больных распространенным РЯ не изменился в лучшую сторону. В последнее время в схему лечения включается проведение неoadъювантной химиотерапии (НХТ): 3 курса, как правило, перед циторедуктивной операцией (ЦО). Главным образом именно объем остаточной опухоли определяет уровень выживаемости, что обосновывает необходимость ЦО [3]. Однако часто полное удаление опухоли бывает невозможным вследствие значительного распространения опухолевого процесса.

РЯ — одна из наиболее чувствительных к цитотоксическим препаратам солидных опухолей: стандартная комбинированная химиотерапия таксанами и препаратами платины оказывается высокоэффективной у 80 % больных данной категории. При этом все большее распространение получает НХТ с последующей ЦО (НХТ-ЦО) [4, 5]. Проведение НХТ направлено на снижение биологической активности опухоли и уменьшение ее размеров, а также уменьшение накопления асцита и плеврита.

В настоящее время закончено рандомизированное клиническое исследование, проведенное Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и Канадским национальным институтом рака, в котором сравнивали эффективность первичной ЦО (ПЦО) и НХТ-ЦО [6]. В исследование были включены 718 больных РЯ или раком фаллопиевых труб III и IV стадий, которые были рандомизированы на 2 группы: 1-ю группу составили пациентки, которым была проведена ПЦО с последующей химиотерапией на основе платины, 2-ю группу — больные после НХТ-ЦО. Наибольший объем остаточной опухоли составлял не более 1 см после ПЦО у 41,6 % больных и у 80,6 % пациенток после НХТ-ЦО. В обеих группах показатели времени до прогрессирования и общей выживаемости (ОВ) были сопоставимы, однако развитие послеоперационных осложнений, инфекций, кровотечений и послеоперационная смертность оказались несколько выше после ПЦО. При этом было отмечено значительное снижение ОВ в течение первых 3 мес за счет послеоперационной смертности и отложенного начала химиотерапии в группе ПЦО. Полное удаление опухоли являлось основным независимым фактором прогноза ОВ. Авторы полагают, что эффективность НХТ-ЦО сопоставима с эффективностью ПЦО с последующей НХТ у больных РЯ III или IV стадии с большой опухолевой массой. Основным прогностическим критерием является полное удаление опухоли вне зависимости от этапности лечения больной.

В настоящее время продолжаются клинические исследования III фазы, в результате которых предполагается получить ответ на вопрос, будет ли этапность лечения, включающая проведение НХТ перед ЦО,

более эффективной по сравнению со стандартом — ПЦО с последующей адъювантной химиотерапией.

Результаты исследования Клирингового центра для открытых исследований Соединенных Штатов (Clearing House for the Open Research of the United States, CHORUS) были представлены в 2013 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) [7]. В период с 2004 по 2010 г. в исследование были включены 552 больных РЯ III и IV стадий, которые были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа — пациентки, перенесшие ПЦО с последующей адъювантной химиотерапией на основе платины, 6 курсов ( $n = 276$ ), 2-я группа — пациентки после НХТ на основе платины, 3 курса с последующей ЦО ( $n = 274$ ). Средний возраст в обеих группах составил 65 лет, средний размер опухоли — 8 см, средний период последующего наблюдения — 3 года. В обеих группах общее состояние приблизительно у 20 % больных было неудовлетворительным. Оптимальную циторедукцию можно было выполнить в 16 % случаев в группе ПЦО и у 40 % больных в группе НХТ-ЦО. Токсичность III степени и выше отмечена в 48 и 40 % случаев соответственно в группах НХТ и ПЦО, при этом серьезные послеоперационные осложнения III и IV степени наблюдали в 24 и 14 % случаев соответственно. Меньшая летальность в течение 28 сут была отмечена в группе НХТ — 1 (0,5 %), в группе ПЦО — 14 (5,6 %). Анализ результатов показал, что в группах ПЦО и НХТ медиана ОВ составила 22,8 и 24,5 мес соответственно, а медиана времени до прогрессирования — 10,2 и 11,7 мес соответственно [7]. Таким образом, в этом исследовании результаты подтвердили отсутствие преимущества проведения НХТ-ЦО перед выполнением ПЦО. Исследование японских ученых (JCOG 0602) проводилось по такому же дизайну, включало 300 пациенток с РЯ III–IV стадий, состояние по ECOG — 0–3 [8]. Исходя из результатов этого исследования, остается неясным оптимальное количество курсов НХТ. В данном исследовании были подтверждены безопасность и эффективность 6 курсов по схеме паклитаксел/карбоплатин в качестве НХТ [9].

Результаты последних ретроспективных исследований подтвердили клиническую значимость НХТ-ЦО. Датские авторы сравнивали данные группы пациенток, получавших НХТ-ЦО ( $n = 515$ ), и группы ПЦО ( $n = 990$ ) [5]. По медиане ОВ различий между 2 группами обнаружено не было, однако у больных, у которых достигнута полная циторедукция опухоли, отмечена лучшая медиана ОВ в группе ПЦО. По результатам многофакторного анализа НХТ-ЦО ассоциировалась с повышенным риском смерти в течение последующих 2 лет (относительный риск 1,81; 95 % доверительный интервал 1,39–2,35) [5].

К настоящему времени схема НХТ-ЦО стала предпочтительным режимом лечения больных распространенным РЯ [10, 11]. Несмотря на то, что НХТ может иметь практическое значение у больных, которым невозможно провести необходимое хирургическое вмешательство, ПЦО нельзя исключать из методов оптимального лечения [12, 13].

Стадирование РЯ должно подтверждаться результатами гистологического заключения. Во время операции важной остается визуальная оценка внутрибрюшинной диссеминации опухоли. При этом неясно, будет ли интраоперационная визуальная оценка одинакова в случае ПЦО и НХТ-ЦО, что несомненно важно для выполнения оптимальной циторедукции опухоли. Предоперационная НХТ может вызывать фиброз и спаечный процесс в брюшной полости, что влияет на интраоперационную оценку опухолевой диссеминации [14]. При гистологическом исследовании влияния НХТ на опухоль было показано, что НХТ вызывает изменения в виде некроза опухоли, фиброза, макрофагальной инфильтрации и воспаления, спровоцированного опухолью [15, 16]. Известно, что эти параметры являются значимыми прогностическими факторами при солидных опухолях, исходя из этого, можно предположить, что их значение является важным при планировании лечения больных РЯ. Результаты морфологического исследования образцов РЯ после НХТ у 101 пациентки показали, что единственным значимым фактором прогноза смерти от РЯ был высокий уровень морфологического ответа опухоли [15]. Более того, была показана значимость гистологического исследования операционных препаратов после НХТ [17]. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения пациенток с распространенным РЯ, получавших НХТ паклитакселом и карбоплатином с последующей ЦО. Терапевтическую эффективность оценивали по морфологическому заключению со степенью 0–III, основываясь на отсутствии опухолевых клеток, замещении некротической и фиброзной тканью или спровоцированном опухолью воспалении. Многофакторный анализ показал, что IV стадия РЯ, остаточная опухоль после операции размером не менее 1 см и гистологическая степень 0–I представляют независимые прогностические факторы снижения уровня ОВ. Степень 0–I также представляла независимый фактор прогноза повышенного риска рецидива в течение 6 мес.

В нескольких работах было показано, что НХТ может индуцировать резистентность к платине [18, 19]. Так, в рандомизированном исследовании EORTC-NCIC (National Cancer Information Center – Национальный онкологический информационный центр) было обнаружено, что у пациенток, получавших НХТ, потребовался меньший объем хирургического вмешательства, что, в свою очередь, сопровождалось сниже-

нием смертности и степени послеоперационных осложнений. Тем не менее проведение НХТ не увеличило ОВ, что, возможно, было связано с развитием лекарственной резистентности.

Таким образом, в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях было продемонстрировано, что схема НХТ-ЦО не менее эффективна, чем ПЦО, однако до сих пор отсутствуют ясные доказательства преимущества проведения НХТ.

### Материалы и методы

В исследование были включены 17 больных в возрасте от 50 до 70 лет с верифицированным диагнозом РЯ, стадия Т3а–сNхM0. Были сформированы 2 группы в соответствии со схемой предоперационной терапии: 8 больных, получивших 3 курса НХТ в режиме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC-5 или АUC-6 (группа НХТ-ЦО), и 9 больных, не получавших НХТ, которым была проведена ПЦО (группа ПЦО). Полученный интраоперационный материал, а именно – асцит, фрагмент опухолевой ткани, периферическую кровь, доставляли в лабораторию для исследования в течение первого часа. Все пациентки давали информированное согласие по форме, утвержденной этическим комитетом ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

*Получение культуры опухолевых клеток РЯ из асцитической жидкости.* Опухолевые клетки дважды отмывали от асцитической жидкости центрифугированием при 1500 об/мин в течение 3 мин, используя раствор Хэнкса. Затем осадок ресуспендировали, клетки инкубировали в полной культуральной среде (ПКС) RPMI-1640 с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамина (150 мкг/мл), пенициллина (50 Ед/мл) со стрептомицином (50 мкг/мл) в объеме 10 мл при 37 °С и 5 % CO<sub>2</sub>.

*Получение культуры опухолевых клеток РЯ из фрагмента опухолевой ткани.* Интраоперационные препараты подвергали механической дезагрегации, получали клеточную суспензию, дважды отмывали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 3 мин в 10-кратном объеме раствора Хэнкса. Центрифугат фильтровали через стерильную нейлоновую сетку для клеток с диаметром пор 40 мкм (SPL Lifesciences, Корея), клетки инкубировали в ПКС в стандартных условиях.

*Приготовление цитологического препарата.* Суспензию клеток наносили на стекла, покрытые полилизин, окрашивали азур-эозином по Романовскому–Гимзе. Визуализацию и получение фотоснимков осуществляли с помощью систем AxioVision 4 и AxioVert 4 (Carl Zeiss, Германия).

*Цитотоксический тест.* В качестве клеток-мишеней использовали клетки РЯ, выделенные из асцитической жидкости и переведенные в клеточную культуру. Опухолевые клетки ( $2 \times 10^4$  в 1 мл) инкубировали

в ПКС с аутологичными мононуклеарными клетками (МНК), выделенными из периферической крови по стандартной методике [20]. Проводили тест с использованием витального красителя МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-диметилтетразолия бромид) в соотношениях клетка-мишень:клетка-эффектор 1:5, 1:2, 1:1 по описанной ранее методике. Рассчитывали цитотоксический индекс (ЦИ) аутологичных МНК [20], при этом устойчивость опухолевых клеток по отношению к МНК в процентном выражении соответствовала формуле  $X = 100 - \text{ЦИ}$ .

### Результаты

Выделенные из асцита и опухолевой ткани клетки инкубировали в стандартных условиях. Через сутки после начала культивирования жизнеспособные опухолевые клетки, обладающие высокой степенью адгезии к пластику, прикреплялись ко дну культурального флакона, при этом в суспензии оставались нежизнеспособные клетки или дебрис, а также небольшое число лимфоцитов, которые удаляли из флакона. Инкубирующиеся опухолевые клетки достигали плотного монослоя через 5 сут, после чего клеточный монослой снимали с помощью раствора Версена, клетки рассеивали в новые флаконы, впоследствии среду культивирования меняли каждые 3 дня. Клетки рассеивали по мере нарастания монослоя, когда период экспоненциального роста сменялся периодом медленного роста или покоя.

Наблюдение показало, что независимо от того, получены опухолевые клетки из интраоперационного материала больных группы НХТ-ЦО или ПЦО, они активно пролиферировали на протяжении не менее 3 мес, образуя плотный монослой. Фотографии некоторых клеточных культур представлены на рис. 1, 2.

Было получено несколько генераций каждой культуры (не менее 10 пассажей). Жизнеспособность опухолевых клеток оценивали по включению трипанового синего. Показано, что не менее 85 % клеток сохраняли свою жизнеспособность на протяжении всего роста культуры.

Микрофотографии некоторых цитологических препаратов, культивируемых опухолевых клеток представлены на рис. 3–6.

Жизнеспособность культивируемых опухолевых клеток в присутствии иммунокомпетентных клеток-эффекторов была оценена с помощью колориметрического МТТ-теста. Обнаружено, что при соотношении клеток-мишеней (клетки культуры РЯ) и клеток-эффекторов (аутологичных лимфоцитов) 1:5 35 % опухолевых клеток сохраняют свою устойчивость к цитотоксическому действию клеток-эффекторов (ЦИ  $65 \pm 4,3$  %). При меньших соотношениях (1:1 и 1:2) устойчивость опухолевых клеток

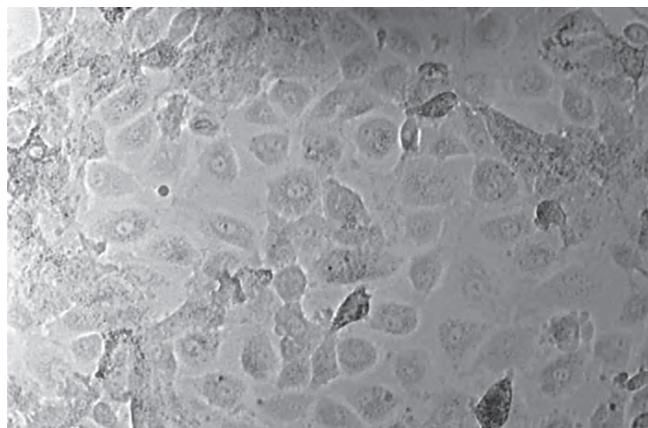


Рис. 1. Культура клеток РЯ, выделенных из асцита больной А. после НХТ. Ув.  $10 \times 20$

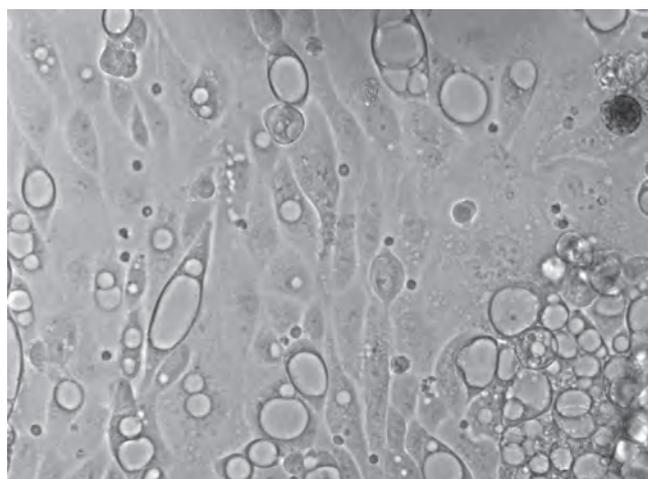


Рис. 2. Культура клеток РЯ, выделенных из фрагмента опухолевой ткани больной Б. после НХТ. Ув.  $10 \times 20$

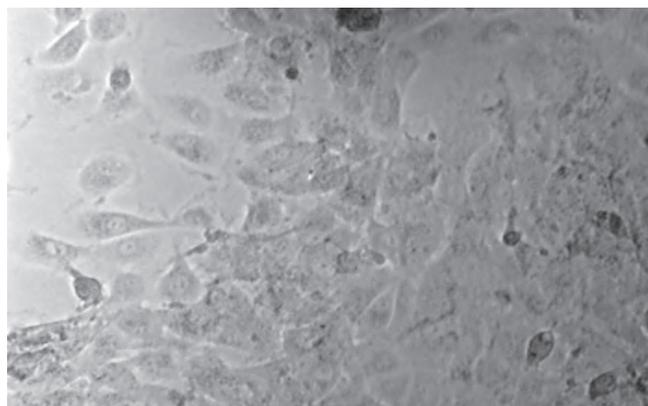


Рис. 3. Культура клеток РЯ, выделенных из асцита больной Г. без НХТ. Ув.  $10 \times 20$

против действия клеток-эффекторов была выше — 52 и 47 % (ЦИ составил  $48 \pm 3,1$  и  $53 \pm 3,7$  %) соответственно.

Таким образом, при выделении клеток из опухолевой ткани и асцитической жидкости пациенток

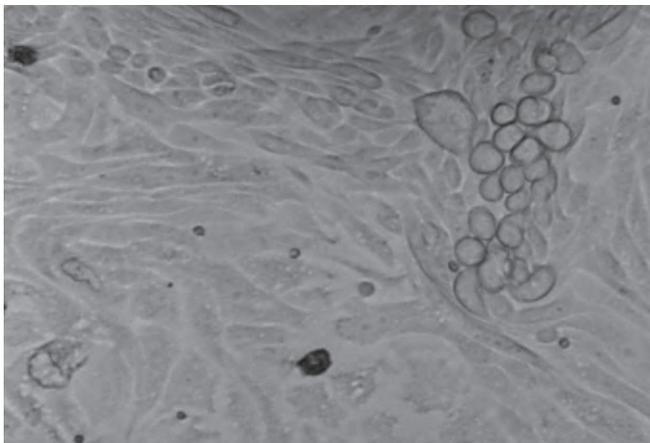


Рис. 4. Культура клеток РЯ, выделенных из ткани больной Д. без НХТ. Ув. 10 × 20

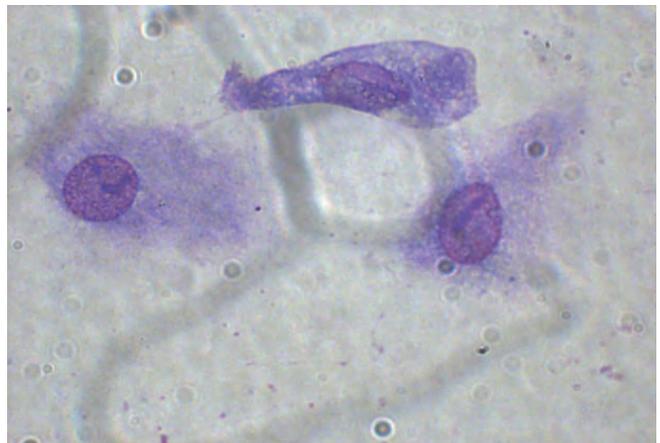


Рис. 6. Цитологический препарат клеток, выделенных из асцита больной Е. без НХТ. Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. 100

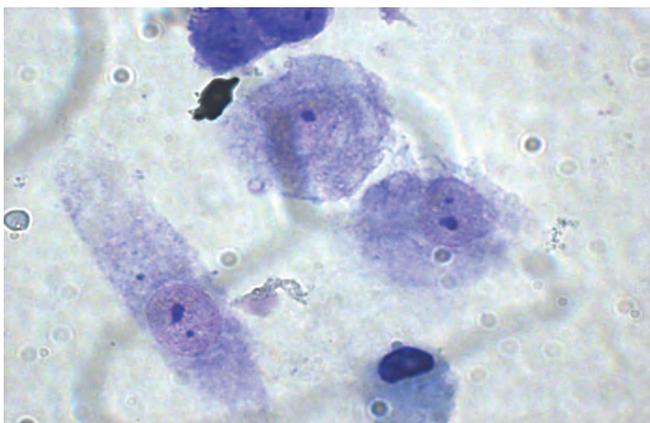


Рис. 5. Цитологический препарат клеток РЯ, выделенных из асцита больной В. после НХТ. Окраска по Романовскому–Гимзе. Ув. 100

с РЯ, получавших предоперационную терапию в режиме паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC-5 или АUC-6, опухолевые клетки сохраняли способ-

ность образовывать хорошо пролиферирующую культуру.

### Заключение

В литературе нет однозначного мнения о том, что применение НХТ перед ЦО является предпочтительным подходом при сравнении с первичным хирургическим лечением. Остается важным нерешенный вопрос об оптимальном режиме НХТ, который повысил бы ее эффективность. Несмотря на то, что по данным некоторых клинических исследований безрецидивный период и ОВ не отличались в группах НХТ-ЦО и ПЦО, у пациенток, получавших НХТ, значительно реже развивались неблагоприятные явления, а также был ниже уровень послеоперационной смертности, чем у пациенток группы ПЦО [21, 22]. Таким образом, значение НХТ-ЦО представляется не до конца определенным и требует дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277–300.
2. Della Pepa C., Tonini G., Pisano C. et al. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? *Chin J Cancer* 2015;34(1):17–27.
3. Winter W., Maxwell G., Tian C. et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621–7.
4. Schwartz P. What is the role of neoadjuvant chemotherapy in the management of ovarian cancer? *Oncology (Williston Park)* 2008;22:1118–25.
5. Fago-Olsen C., Ottesen B., Kehlet H. et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecol Oncol* 2014;132:292–8.
6. Vergote I., Trope C., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.
7. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. et al. Chemotherapy of upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol* 2013;31:abstract 5500.
8. Stoeckle E., Bourdarias L., Guyon F. et al. Progress in survival outcomes in patients with advanced ovarian cancer treated by neo-adjuvant platinum/taxane-based chemotherapy and late interval debulking surgery. *Ann Surg Oncol* 2014;21:629–36.
9. Da Costa Miranda V., De Souza Fede A., Dos Anjos C. et al. Neoadjuvant chemotherapy with six cycles of carboplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer patients unsuitable for primary surgery: safety and effectiveness. *Gynecol Oncol* 2014;132:287–91.
10. Vergote I., Amant F., Kristensen G. et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(Suppl 3):S88–92.
11. Cornelis S., Van Calster B., Amant F. et al. Role of neoadjuvant chemotherapy in the management of stage IIIC-IV ovarian cancer: survey results from the members of the

- European Society of Gynecological Oncology. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:407–16.
12. Vergote I., Du Bois A., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: on what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol* 2013;128:6–11.
13. Chi D., Musa F., Dao F. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10–4.
14. Hynninen J., Lavonius M., Oksa S. et al. Is perioperative visual estimation of intra-abdominal tumor spread reliable in ovarian cancer surgery after neoadjuvant chemotherapy? *Gynecol Oncol* 2013;128:229–32.
15. Le T., Williams K., Senterman M., et al. Histopathologic assessment of chemotherapy effects in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking. *Gynecol Oncol* 2007;106:160–3.
16. Wang Y., Zheng W. Cytologic changes of ovarian epithelial cancer induced by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;6:2121–8.
17. Muraji M., Sudo T., Iwasaki S. et al. Histopathology predicts clinical outcome in advanced epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and debulking surgery. *Gynecol Oncol* 2013;131:531–4.
18. Matsuo K., Bond V., Im D. et al. Prediction of chemotherapy response with platinum and taxane in the advanced stage of ovarian and uterine carcinosarcoma: a clinical implication of in vitro drug resistance assay. *Am J Clin Oncol* 2010;33:358–63.
19. Chi D., Musa F., Dao F. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10–4.
20. Шубина И.Ж., Грицай А.Н., Мамедова Л.Т. и др. Характеристика субпопуляций лимфоцитов периферической крови и лимфатических узлов у больных раком яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2014;(3):58–63. [Shubina I.G., Gritsay A.N., Mamedova L.T. et al. Characteristics of sub-populations of peripheral blood lymphocytes and lymphatic nodes at patients with ovarian cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Women's Reproductive System* 2014;(3):58–63. (In Russ.)].
21. van der Burg M., van Lent M., Buyse M. et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995;332(10):629–34.
22. Vergote I., Trope C., Amant F. et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943–53.

## Роль матриксной металлопротеиназы 7 при раке яичников (обзор литературы)

Р.И. Князев<sup>1</sup>, И.И. Бокин<sup>1</sup>, В.В. Баринов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России;

Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

<sup>2</sup>ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Ростислав Игоревич Князев sluwba@mail.ru

Рак яичников является одним из наиболее агрессивных опухолевых заболеваний у женщин и стойко занимает одно из ведущих мест среди причин смертности от онкологической патологии репродуктивной системы. Несмотря на совершенствование способов профилактики, ранней диагностики, а также наличие в арсенале онкологов современных методов лечения, включающих хирургический, лучевой, лекарственный, в том числе таргетную и гормонотерапию, отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. В связи с этим большое внимание уделяется поиску молекулярно-биологических механизмов, участвующих в канцерогенезе, а также разработке лабораторных тестов, позволяющих выявить больных на ранних стадиях опухолевого процесса, дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли, определить тактику лечения конкретного пациента и оценить прогноз. Одним из ключевых моментов этиопатогенеза рака яичников является взаимодействие опухолевой ткани с межклеточным веществом, распад протеинов которого в большинстве случаев контролируется протеолитическими ферментами. Матриксная металлопротеиназа 7 (ММП-7), или матрилизин, как и другие представители семейства ММП, проявляет протеолитическую активность в отношении компонентов межклеточного пространства, деградация которых лежит в основе механизмов инвазии и метастазирования опухолевых клеток. Матрилизин участвует также в регуляции биоактивных молекул, принимающих непосредственное участие в физиологии клетки. В обзоре кратко освещена роль ММП-7 при раке яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, канцерогенез, инвазия, метастазирование, межклеточное вещество, ферменты, матриксные металлопротеиназы, матрилизин, диагностика, прогноз

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-67-71

### Role of matrix metalloproteinase 7 in ovarian cancer (review of literature)

R.I. Knyazev<sup>1</sup>, I.I. Bokin<sup>1</sup>, V.V. Barinov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow, 123995, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Ovarian carcinoma is one of the most aggressive cancer in women, and one of the leading causes of death from cancer of the reproductive system. Despite enhancement methods of prevention, early diagnosis, treatment, such as surgery, radiation, drugs, including targeted and hormone therapy, long-term results remain unsatisfactory. In this connection, much attention is paid to the search for molecular biological mechanisms involved in carcinogenesis and the development of laboratory tests for detecting patients at early stages of tumor process, to differentiate malignant and benign tumors, to determine the tactics of treatment of a particular patient, to assess the prognosis. One of the key aspects of the pathogenesis of ovarian cancer is the interaction of tumor tissue extracellular matrix, the protein degradation of which in most cases is controlled by proteolytic enzymes. Matrix metalloproteinase 7 (MMP-7), also known as matrilysin, like other members of the matrix metalloproteinase family, demonstrates proteolytic activity against components of the extracellular matrix, the degradation of which is the basis of cancer invasion and metastasis. Matrilysin is also involved in the regulation of activities of bioactive molecules associated with cell physiology. The overview briefly highlights the role of MMP-7 in ovarian cancer.

**Key words:** ovarian cancer, carcinogenesis, invasion, metastasis, extracellular matrix, enzyme, matrix metalloproteinase, matrilysin, diagnostics, prognosis

Изучение этиопатогенеза рака яичников (РЯ) сохраняет большую актуальность в связи с неуклонным ростом заболеваемости: в Российской Федерации за период с 2003 по 2013 г. прирост составил 9,15 %. Международным агентством по изучению рака в 2012 г. зарегистрировано 238 719 новых случаев заболевания РЯ и более 150 тыс. летальных исходов от него. На тер-

ритории Российской Федерации в 2013 г. выявлено 13 262 новых случаев РЯ [1, 2].

Поздняя диагностика РЯ ведет к поиску новых молекулярно-биологических механизмов, обуславливающих развитие и прогрессирование злокачественных новообразований женских половых органов. Изучаются процессы неоангиогенеза, апоптоза, кле-

точной дифференцировки и пролиферации. Одной из основных характеристик злокачественных клеток является их способность к инвазии, при которой происходит их выход за пределы базальной мембраны. Среди основных механизмов инвазии можно выделить действие литических ферментов, способствующих изоляции опухолевых клеток и ослаблению связей между нормальными клетками за счет разрушения внеклеточного материала нормальных тканей. Предполагается, что несовершенство взаимодействия опухолевых клеток способствует их подвижности и, следовательно, благоприятствует процессам инвазии и метастазирования, являющимся одними из главных механизмов распространения опухоли [3, 4].

Особый интерес вызывают взаимоотношения злокачественной клетки с межклеточным окружением. Известно, что экстрацеллюлярный матрикс является основой для поддержания и функционирования клеток. Клеточный рост и миграция зависят от взаимодействия опухолевых клеток с межклеточным веществом, которое регулируется балансом между продукцией и деградацией белков межклеточного пространства. Распад протеинов экстрацеллюлярного матрикса в большинстве случаев контролируется протеолитическими ферментами [5]. К этим ферментам можно отнести белки из семейства матриксных металлопротеиназ (ММП), которые состоят как минимум из 25 цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в регуляции компонентов экстрацеллюлярного матрикса не только при физиологических, но и при патологических процессах, таких как рост и прогрессирование злокачественной опухоли. Способность ММП разрушать компоненты межклеточного пространства, включая базальную мембрану, является основой механизмов инвазии и метастазирования злокачественных клеток [6, 7]. Современные исследования свидетельствуют в пользу необходимости участия ММП для создания и поддержания микроокружения, которое способствует росту и ангиогенезу в первичной опухолевой и метастатической ткани [4, 8].

L. Liotta и соавт. еще в начале 80-х годов прошлого столетия отметили роль ММП в канцерогенезе, определив, что коллагеназа IV типа участвует в процессе инвазии и метастазирования меланомы [9]. Стало известно, что большинство ММП секретируются в основном индуцированными опухолевым окружением стромальными клетками, такими как стромальные фибробласты, макрофаги и эндотелиальные клетки [10].

Матрилизин, или ММП-7, — один из немногих представителей семейства ММП, секретируемый железистой тканью. Матрилизин экспрессируется в протоковом и железистом эпителии нормальных молочных желез, околоушных слюнных желез, печени, поджелудочной железы, простаты, перибронхиальных

желез и дыхательных путей легких. Предполагается, что ММП-7 вследствие своей способности разрушать компоненты межклеточного пространства может быть изначально вовлечена в процессы инвазии и метастазирования опухоли. В отличие от остальных белков своего семейства матрилизин экспрессируется в эпителиальном компоненте аденокарцином непосредственно опухолевыми клетками. Таким образом, секреция ММП-7 может рассматриваться в качестве биологического маркера агрессивности опухоли, а также быть потенциальной мишенью терапевтического воздействия [8].

Активность ММП регулируется на различных уровнях и зависит от онкогенов, факторов роста, цитокинов и гормонов. ММП-7 секретируется как профермент проматрилизин, активация которого происходит при помощи других металлопротеиназ, эндопротеиназ, плазмина и трипсина [7]. Матрилизин участвует в регуляции физиологических процессов клетки за счет возможности влиять на активность таких молекул, как цитокины, факторы роста и их рецепторы, молекулы клеточной адгезии. Например, ММП-7 активирует трансформирующий фактор роста- $\beta$ , тем самым способствуя опухолевой инвазии и ангиогенезу [5]. К таким биоактивным молекулам можно отнести также фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) [11], гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста [12], Е-кадгерин [13], 4-интегрин [14]. Так, ММП-7 расщепляет наружный домен предшественника гепаринсвязывающего фактора роста, ингибируя апоптоз через активацию рецептора Erb4 [12]. ММП-7 способна также разрушить ФНО- $\alpha$ , который обладает проапоптотической активностью через связывание с рецептором ФНО 1-го типа, хотя его деградация матрилизином в 30 раз менее специфична, чем при конвертирующем ферменте ФНО [15]. Матрилизин также вовлечен в регуляцию системы инсулиноподобных факторов роста (ИФР), которая посредством своих митогенных и антиапоптотических эффектов играет немаловажную роль в канцерогенезе. Было доказано, что матрилизин разрушает все 6 видов белков, связывающих ИФР. Таким образом, увеличивается содержание компонентов системы ИФР, что приводит к росту и выживанию опухолевой клетки [7].

ММП-7 — это цинкзависимая металлопротеиназа, одной из характеристик которой является способность активировать предшественники ММП. Так, F. Wang и соавт. продемонстрировали, что ММП-7 индуцирует инвазию раковых клеток линии DOV 13 и активирует предшественник ММП-2 [16].

Высокая концентрация ММП-7 наблюдается при многих злокачественных новообразованиях. Была доказана гиперэкспрессия матрилизина при раке органов желудочно-кишечного тракта, таких как пи-

щевод [17], желудок [18], толстая кишка [19–21], печень [22] и поджелудочная железа [23]. ММП-7 также секретируется при злокачественных опухолях таких локализаций, как легкое [24], кожа [25], молочная железа [26], простата [27], тело матки [28], голова и шея [29] и др.

В работах последних лет была продемонстрирована потенциальная диагностическая роль матрилизина при РЯ. Среди исследуемых ММП-2, -7 и -9 только уровень ММП-7 в ткани аденокарциномы яичников был достоверно выше по сравнению с пограничными и доброкачественными опухолями. Матрилизин показал себя как наиболее перспективный маркер для дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных новообразований яичников [30].

Гиперэкспрессия матрилизина при злокачественных опухолях яичников подтверждена в экспериментальных работах. Так, на примере клеточной линии РЯ DOV 13 авторы показали достоверно более высокие уровни экспрессии ММП-7 при аденокарциноме, чем в здоровой ткани яичника [16].

Роль ММП-7 в диагностике РЯ оценили также F. Zohny и соавт. [31]. В их работе определен уровень ММП-7 в сыворотке крови совместно с опухолевым маркером СА-125, который уже показал свою диагностическую и прогностическую значимость. В исследовании были включены 78 женщин, у 51 из них был диагностирован РЯ, у 27 – доброкачественные опухоли. Было показано, что сывороточные уровни СА-125 и ММП-7 существенно выше в группе женщин, страдающих РЯ, чем в группе больных с доброкачественными опухолями и группе контроля.

Изучив исходные сывороточные концентрации ММП-7 у 28 больных РЯ, А. Асаг и соавт. продемонстрировали более высокие уровни матрилизина при РЯ, чем в группе здоровых женщин. Авторы также заключают, что среди больных аденокарциномой яичников самый высокий уровень ММП-7 был зарегистрирован при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов. Однако концентрация матрилизина в этом исследовании не зависела от степени дифференцировки опухоли и стадии [32].

F. Zohny и соавт. приводят аналогичные данные: исследователи не выявили достоверной разницы сывороточных уровней ММП-7 при различной распространенности процесса, степени дифференцировки опухолевых клеток и гистологических типах РЯ [31].

С другой стороны, в работе Н.В. Левкиной и соавт. показано, что сывороточные концентрации ММП-7 положительно коррелируют не только со стадией заболевания, но и с опухолевым маркером СА-125, размером первичной опухоли (по данным ультразвукового исследования), наличием и характером имплантационных метастазов и объемом асцита [30].

Особый интерес представляет работа J. Brun и соавт., которые при помощи иммуногистохимического исследования определили уровень эпителиальной и стромальной экспрессии ММП-7 в опухолевой ткани яичников. Было показано, что эпителиальная экспрессия ММП-7 выше при серозных опухолях, чем при муцинозных. Однако при оценке стромальной экспрессии уровень матрилизина был выше при муцинозных, чем при серозных новообразованиях. Авторами также установлено, что в группе серозных опухолей уровень эпителиальной экспрессии ММП-7 был ниже при злокачественных, чем при доброкачественных и пограничных новообразованиях яичников [33].

Имеются работы, которые указывают на роль матрилизина не только в отношении выявления больных РЯ, но также и в наблюдении данной группы больных в целях раннего обнаружения рецидива заболевания и мониторинге эффективности лечения. Так, А. Асаг и соавт. отметили достоверное снижение уровней матрилизина в сыворотке крови после операции [32].

В работе, выполненной М. Schummer и соавт., для установления раннего возврата болезни использовали определение сывороточных уровней ММП-7, СА-125 и HE-4 в наблюдении больных РЯ после хирургического и комбинированного лечения: HE-4 у 5 из 23 больных стал единственным маркером, повышение уровня которого наблюдали до развития рецидива заболевания. У 1 больной установлено повышение содержания только матрилизина перед возвратом роста опухоли [34].

Представляется интересным изучение прогностической значимости уровней матрилизина, определенных в ткани аденокарциномы яичников. В этих целях М. Silanpaa и соавт. иммуногистохимическим методом определили экспрессию ММП-7 на 288 образцах ткани аденокарциномы яичников, полученных после хирургического лечения. Установлено, что низкие уровни матрилизина коррелируют с высокой степенью злокачественности РЯ, распространенностью опухолевого процесса и, как следствие, большой остаточной опухолью после циторедуктивной операции. При многофакторном анализе показано, что высокая концентрация ММП-7 является фактором благоприятного прогноза, при этом увеличиваются общая и безрецидивная выживаемости данной категории больных [35]. Однако J. Brun с соавт., изучив уровни ММП-2, -7 и -9, МТ1-ММП, а также их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов в опухоли при распространенном РЯ, не выявили их прогностической значимости [36].

Таким образом, несомненна роль протеолитической активности матрилизина, являющейся неотъемлемой частью процессов опухолевой инвазии и метастазирования. ММП-7 уже проявила себя в диагностике новообразований яичников, оценке распространенности

опухолевого процесса, мониторинге эффективности лечения, а также продемонстрировала свою прогностическую значимость в наблюдении больных РЯ. Неод-

нозначность результатов исследований по изучению ММП-7 в опухолевой ткани, а также в сыворотке крови больных РЯ представляется весьма интересной.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 12 с. [Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 12 p. (In Russ.)].
2. International agency for research on cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. URL: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
3. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol* 2012;14(8):777–83.
4. Friedl P., Alexander S. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity. *Cell* 2011;147(5):992–1009.
5. Kessenbrock K., Plaks V., Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010;141(1):52–67.
6. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови онкологических больных. Клинические перспективы. Лабораторная служба 2013;1:25–38. [Kushlinsky N.E., Gerstein E.S. Research of matrix metalloprotease and its tissue inhibitors in tumors and peripheral blood of oncologic patients. Clinical prospects. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2013;1:25–38. (In Russ.)].
7. Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1135–49.
8. Moss L.A.S., Jensen-Taubman S., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis. *Am J Pathol* 2012;181(6):1895–9.
9. Liotta L.A. Tumor invasion and metastases – role of the extracellular matrix: Rhoads Memorial Award lecture. *Cancer Res* 1986;46(1):1–7.
10. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных. Вестник РАМН 2013;5:16–27. [Gerstein E.S., Kushlinsky N.E. Clinical prospects of the research, associated with protease tumors and its inhibitors at oncologic patients. *Vestnik RAMN = RAMS Herald* 2013;5:16–27. (In Russ.)].
11. Mantovani A. Molecular pathways linking inflammation and cancer. *Curr Mol Med* 2010;10(4):369–73.
12. Yu W.H., Woessner J.F. Jr, McNeish J.D., Stamenkovic I. CD44 anchors the assembly of matrilysin/MMP-7 with heparin-binding epidermal growth factor precursor and ErbB4 and regulates female reproductive organ remodeling. *Genes Dev* 2002;16(3):307–23.
13. Zhao H., Yang Z., Wang X. et al. Triptolide inhibits ovarian cancer cell invasion by repression of matrix metalloproteinase 7 and 19 and upregulation of E-cadherin. *Exp Mol Med* 2012;44(11):633–41.
14. Rims C.R., McGuire J.K. Matrilysin (MMP-7) catalytic activity regulates  $\beta$ -catenin localization and signaling activation in lung epithelial cells. *Exp Lung Res* 2014;40(3):126–36.
15. Mohan M.J., Seaton T., Mitchell J. et al. The tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme (TACE): a unique metalloproteinase with highly defined substrate selectivity. *Biochemistry* 2002;41(30):9462–9.
16. Wang F., So J., Reierstad S., Fishman D.A. Matrilysin (MMP 7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase. *Int J Cancer* 2005;114(1):19–31.
17. Bavi P.P., Bu R., Uddin S., Al-Kuraya K.S. MMP7 Polymorphisms-A new tool in molecular pathology to understand esophageal cancer. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17(5):299–300.
18. Sentani K., Matsuda M., Oue N. et al. Clinicopathological significance of MMP-7, laminin  $\gamma$ 2 and EGFR expression at the invasive front of gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 2014;17(3):412–22.
19. Clapper M.L., Hensley H.H., Chang W.C. et al. Detection of colorectal adenomas using a bioactivatable probe specific for matrix metalloproteinase activity. *Neoplasia* 2011;13(8):685–91.
20. Prczynicz A., Gryko M., Niewiarowska K. et al. Immunohistochemical expression of MMP-7 protein and its serum level in colorectal cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2013;51(3):206–12.
21. Xing X.J., Gu X.H., Ma T.F. Relationship of serum MMP-7 levels for colorectal cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol* 2014;35(10):10515–22.
22. Hirashita T., Iwashita Y., Ohta M. et al. Expression of matrix metalloproteinase-7 is an unfavorable prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Jo Gastrointest Surg* 2012;16(4):842–8.
23. Fukuda A., Wang S.C., Morris J.P. et al. Stat3 and MMP7 contribute to pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and progression. *Cancer Cell* 2011;19(4):441–55.
24. Кисарова Я.А. Активность матриксных металлопротеаз у мышей при развитии и метастазировании аденокарциномы легких Льюис. Бюллетень СО РАМН 2010;4:154–8. [Kisarova Y.A. Activity of matrix metalloproteases at mice at the development and dissemination of Lewis lungs adenocarcinoma. *Bulleten' SO RAMN = Bulletin of SB RAMS* 2010;4:154–8. (In Russ.)].
25. Kivisaari A.K., Kallajoki M., Mirtti T. et al. Transformation specific matrix metalloproteinases (MMP) 7 and MMP 13 are expressed by tumour cells in epidermolysis bullosa associated squamous cell carcinomas. *Br J Dermatol* 2008;158(4):778–85.
26. Bucan V., Mandel K., Bertram C. et al. LEF 1 regulates proliferation and MMP 7 transcription in breast cancer cells. *Genes Cells* 2012;17(7):559–67.
27. Littlepage L.E., Sternlicht M.D., Rougier N. et al. Matrix metalloproteinases contribute distinct roles in neuroendocrine prostate carcinogenesis, metastasis, and angiogenesis progression. *Cancer Res* 2010;70(6):2224–34.
28. Yurkovetsky Z., Ta'asan S., Skates S. et al. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin. *Gynecol Oncol* 2007;107(1):58–65.
29. Stokes A., Joutsa J., Ala-Aho R. et al. Expression profiles and clinical correlations of degradome components in the tumor microenvironment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010;16(7):2022–35.
30. Левкина Н.В. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ у больных раком яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. С. 103–10. [Levkina N.V. Clinical value of matrix metalloproteinases at patients with ovarian cancer. PhD thesis. Moscow, 2011. Pp. 103–10. (In Russ.)].
31. Zohny S.F., Fayed S.T. Clinical utility of circulating matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), CC chemokine ligand 18 (CCL18) and CC chemokine ligand 11 (CCL11) as markers for diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Med Oncol* 2010;27(4):1246–53.
32. Acar A., Onan A., Coskun U. et al. Clinical significance of serum MMP-2

and MMP-7 in patients with ovarian cancer. *Med Oncol* 2008;25(3): 279–83.

33. Brun J.L., Cortez A., Commo F. et al. Serous and mucinous ovarian tumors express different profiles of MMP-2, -7, -9, MT1-MMP, and TIMP-1 and -2. *Int J Oncol* 2008;33(6):1239–46.

34. Schummer M., Drescher C., Forrest R. et al. Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA-125. *Gynecol Oncol* 2012;125(1):65–9.

35. Sillanpää S.M., Anttila M.A., Voutilainen K.A. et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase 7 in epithelial ovarian cancer

and its relation to  $\beta$ -catenin expression. *Int J Cancer* 2006;119(8):1792–9.

36. Brun J.L., Cortez A., Lesieur B. et al. Expression of MMP-2, -7, -9, MT1-MMP and TIMP-1 and -2 has no prognostic relevance in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Oncol Rep* 2012;27(4): 1049–57.

## Пограничные опухоли яичников: вопросы химиотерапии и прогноза

И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе, Л.А. Мещерякова

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Ирина Юрьевна Давыдова [davydova06@mail.ru](mailto:davydova06@mail.ru)

В статье обсуждаются результаты исследований международных клиник и собственные данные относительно подходов к лечению пограничных опухолей яичников (ПОЯ). Представлены анализ и сравнительная оценка групп больных, которым проводилась и не проводилась химиотерапия. Большинство авторов сходятся во мнении, что проведение химиотерапии при ПОЯ никак не влияет на прогноз заболевания, а в ряде исследований даже ухудшает его. Также приводятся данные собственных наблюдений, где в различные декады менялось отношение к химиотерапии при ПОЯ. Если в 80-х годах прошлого века химиотерапия была обязательным этапом лечения, то в настоящее время в нашей клинике назначается лишь в исключительных случаях. Изучаются различные прогностические факторы, такие как микроинвазия, микропапиллярный вариант ПОЯ, инвазивный вариант имплантов, влияние их на вероятность возникновения рецидивов и продолжительность жизни. Рассматривается вопрос химиотерапии в отношении неблагоприятных факторов, таких как инвазивные импланты. Приводятся данные о возможности выполнения консервативных и ультраконсервативных операций при ПОЯ. Ультраконсервативные операции, где возможность максимально сохранить ткань яичников увеличивается, демонстрируют лучшие результаты показателей беременностей и родов по сравнению с консервативными хирургическими подходами. Таким образом, в данной статье рассмотрены вопросы целесообразности назначения химиотерапии больным ПОЯ. Рассматриваются взгляды ученых и собственные данные в отношении неадьювантного и адьювантного лечения, прогностических факторов при ПОЯ, данные выживаемости различных международных клиник.

**Ключевые слова:** пограничные опухоли яичников, опухоли яичников низкой степени злокачественности, химиотерапия, инвазивные импланты, неинвазивные импланты, опухоли яичников низкого потенциала злокачественности, платиносодержащая химиотерапия, новообразования яичников, микропапиллярный вариант пограничных опухолей, микроинвазия при пограничных опухолях яичников

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-72-75

### Borderline ovarian tumors: the issues of chemotherapy and prognosis

I.Yu. Davydova, V.V. Kuznetsov, A.I. Karseladze, L.A. Meshcheryakova

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

The paper discusses the results of studies conducted in international clinics and the authors' data on approaches to treating borderline ovarian tumors. It analyzes and comparatively assesses groups of patients who have received chemotherapy and those who have not. The authors mainly state the view that chemotherapy for borderline ovarian tumors affects their prognosis in no way, but makes it even worse in a number of investigations. They also give the data of their observations, which show that attitudes towards chemotherapy for borderline ovarian tumors change in different decades. If in the 1980s chemotherapy was a mandatory treatment stage, it is nowadays prescribed only in exceptional cases in the author's clinic. Different predictors, such as microinvasion, the micropapillary pattern of borderline tumors, invasive implants, their impact on the probability of recurrences and survival are being investigated. Whether chemotherapy against unfavorable factors, such as invasive implants, may be used is considered. There is evidence that conservative and ultraconservative surgeries for borderline ovarian tumors may be performed. Ultraconservative operations that can spare ovarian tissue as much as possible demonstrate the best pregnancy and labor outcomes as compared with conservative surgical approaches.

Thus, this paper considers whether it is expedient to use chemotherapy in patients with borderline ovarian tumors. It also discusses scientists' views and the authors' data on neoadjuvant and adjuvant treatments, predictors in borderline ovarian tumors, and survival rates in different international clinics.

**Key words:** borderline ovarian tumors, low-grade ovarian tumors, chemotherapy, invasive implants, noninvasive implants, low malignant potential ovarian tumor, platinum-based chemotherapy, ovarian neoplasms, micropapillary pattern of borderline tumors, microinvasion of borderline ovarian cancer

Опухоли яичников низкого потенциала злокачественности (пограничные опухоли) составляют 15 % всех злокачественных эпителиальных новообразова-

ний яичников. Начальная, I стадия заболевания встречается у 2/3 больных, относительно благоприятное течение и прогноз отличают их от рака яичников.

Тем не менее пограничные опухоли яичников (ПОЯ) не всегда излечиваются в полной мере, поскольку возможны как ранние, так и поздние рецидивы заболевания, трансформация в злокачественную опухоль, что в дальнейшем и определяет прогноз заболевания.

Обзор 22 крупных исследований, включающих 953 больных ПОЯ, установил, что выживаемость у пациентов с распространенными стадиями составляет 92 % (больные с инвазивными имплантами исключались), прослеженность – 7 лет. Причиной смерти явились: сдавление растущей опухолью смежных органов (обструкция тонкой, толстой кишки), осложнения после лечения и только в 0,7 % случаев трансформация в злокачественную опухоль [1].

В другом исследовании авторы показали 5-, 10-, 15- и 20-летнюю выживаемость при всех стадиях заболевания, которая составила 97, 95, 92 и 89 % соответственно. В этом же исследовании показана зависимость выживаемости от стадии заболевания: при I стадии смертность от ПОЯ составила 0,7 %, при II – 4,2 %, при III – 26,8 % [2].

В противоположность высоким показателям выживаемости в предыдущем исследовании, в годовом отчете Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO; Annual Report, № 21) были опубликованы материалы исследования 529 больных I стадией ПОЯ, 5-летняя выживаемость которых оказалась ниже – 89,1 %. Дальнейшее крупное проспективное исследование продемонстрировало высокую 5-летнюю выживаемость у больных ПОЯ [3].

Все эти данные контрастируют с неблагоприятным прогнозом при злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников, где 5-летняя выживаемость при всех стадиях заболевания не превышает 30 %.

Для определения факторов, влияющих на прогноз заболевания, J. Kaern et al. провели ретроспективное исследование, в которое вошли 370 пациентов с ПОЯ. В ходе работы ученые заключили, что молодой возраст, серозный тип ПОЯ и ранняя стадия заболевания являются благоприятными прогностическими факторами [4].

Позже стали исследоваться другие прогностические факторы, которые показали свое значение. На сегодняшний день принято считать, что основными прогностическими факторами ПОЯ являются характер имплантов (инвазивные – неблагоприятный признак) и микрососочковый вариант ПОЯ. Тем не менее мнения ученых по этому поводу в литературе расходятся. Для решения вопроса о роли этих факторов в выживаемости больных ПОЯ R.J. Kurman et al. проанализировали 245 исследований, включающих 18 000 пациентов. Больные с отсутствием прослеженности были исключены из анализа, в результате чего осталось 97 исследований, включающих 4129 больных ПОЯ. В ходе работы проведена оценка безрецидивной и общей

выживаемости в зависимости от типа имплантов, микропапиллярного строения опухоли, микроинвазии. Прослеженность составила 6,7 года, в течение которых общая выживаемость при I стадии составила 99,5 %, безрецидивная – 98,2 %. Распространение ПОЯ за пределы яичника несколько ухудшало безрецидивную выживаемость. Так, частота рецидивов ПОЯ в год возрастала с 0,27 % при I стадии до 2,4 % при распространенных стадиях заболевания, хотя гистологическая верификация проведена всего лишь в 8,4 % всех случаев рецидивов. Наиболее достоверным прогностическим фактором в результате исследования выступил тип перитонеальных имплантов. Выживаемость больных с неинвазивными имплантами на протяжении 7,4 года составила 95,3 %, тогда как присутствие инвазивных имплантов сокращало выживаемость до 66 % ( $p < 0,0001$ ). В противоположность инвазивным имплантам, такой признак, как микроинвазия, не являлся отягощающим течение болезни фактором. Так, наблюдение за больными в течение 6,7 года с микроинвазией ПОЯ выявило 100 % выживаемость, метастазы ПОЯ в лимфоузлах также практически не отягощали течение болезни, и выживаемость составила 98 %.

По данным 6 проспективных рандомизированных исследований с включением 373 пациентов, 7-летняя выживаемость при всех стадиях ПОЯ составила 100 %.

Кроме того, в ходе проделанной работы ученые пришли к выводу, что микропапиллярное строение ПОЯ дает начало развитию инвазивных имплантов. Это утверждение поддерживает мнение ряда исследователей в том, что микропапиллярный вариант ПОЯ может трактоваться как микропапиллярная серозная карцинома, а ПОЯ без инвазивных имплантов – как атипические пролиферативные серозные опухоли [5].

На сегодняшний день вопрос применения химиотерапии в лечении ПОЯ остается спорным. Специалистами Клиники Шерите (Германия) проанализирована 31 публикация и проведен метаанализ 13 исследований, которые суммарно включали 4965 пациентов с ПОЯ. По данным о распространенности заболевания, неинвазивные импланты наблюдались в 592 случаях ПОЯ, инвазивные – у 244 пациентов, и у 77 больных характер имплантов не был определен. Только хирургическое лечение проводилось 2206 больным. По данным 4 исследований, различий в выживаемости в группе только хирургического лечения и в группе с адъювантной химиотерапией не отмечено. В 4 исследованиях показано достоверное снижение выживаемости у больных ПОЯ, которым проводилась химиотерапия, и в 1 работе продемонстрирована тенденция к снижению выживаемости в группе адъювантной химиотерапии, хотя достоверность не получена. Таким образом, на основании изученных данных в на-

стоящее время целесообразности в проведении химиотерапии больным ПОЯ авторы не находят [6].

Другой ретроспективный анализ, выполненный в Эдинбургском центре рака (Шотландия), оценивал преимущества и недостатки адъювантного лечения при ПОЯ. Всего изучено 7 исследований, в которых проанализировано 372 случая ПОЯ. В 6 исследованиях ( $n = 340$ ) после хирургического лечения проводилась химиотерапия, облучение малого таза или интраперитонеальная радиоизотопная терапия. Прослеженность составила 15 лет, у 87 % больных наблюдалась I стадия заболевания. Общая и безрецидивная выживаемость в группах только хирургического лечения и адъювантной терапии оказалась одинаковой, за исключением 1 исследования ( $n = 66$ ), в котором химиотерапия (тиотэф) достоверно ухудшала результаты выживаемости ( $p = 0,03$ ). Исследование ( $n = 32$ ), которое касалось сравнения ультраконсервативных (двусторонняя резекция яичников) и консервативных операций (резекция одного яичника и овариэктомия другого), выполняемых пациенткам с двусторонними опухолями яичников, желающим сохранить репродуктивную функцию, продемонстрировало достоверное повышение числа беременностей (отношение рисков (ОР) 3,3; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,4–8,0) в группе больных с ультраконсервативными операциями. Но при этом наблюдалось хотя и недостоверное, но повышение числа рецидивов ПОЯ в группе пациенток, которым выполнялась резекция яичников (ОР 1,5; 95 % ДИ 0,6–3,8).

В заключении авторы не нашли фактов, подтверждающих пользу от проведения дополнительных методов лечения, таких как химио- и лучевая терапия, при ПОЯ, и пришли к выводу, что ультраконсервативные операции должны широко применяться в случаях двусторонних опухолей у больных, желающих сохранить фертильность [7].

О пользе проведения химиотерапии при инвазивных имплантах ПОЯ сообщает публикация A. Leary et al., в которой описаны результаты лечения 36 пациенток III–IV стадий за период с 1982 по 2011 г. Все пациентки с инвазивными имплантами ПОЯ на 1-м этапе были оперированы, на 2-м этапе им проводилась платиносодержащая химиотерапия. Гистологически в 53 % случаев ПОЯ наблюдалась микроинвазия, в 47 % – микропапиллярный вариант и в 67 % – десмопластическая реакция. Всего лишь 8 % больным была выполнена органосохраняющая операция. На 2-м этапе 72 % пациенток проведена химиотерапия препаратами платины и таксанами, у 11 % отмечалась токсичность III–IV степени. У 13 (36 %) из 36 больных возник рецидив заболевания (медиана 27,3 мес) после установления наличия инвазивных имплантов. У 8 из 12 пациенток с рецидивом заболевания возникло прогрессирование, которое было представлено злокачественной опухолью

(серозным раком) или инвазивными имплантами. Пятилетняя общая выживаемость при этом составляла 96 %, тогда как безрецидивная – 67 %. В противоположность вышеупомянутым исследованиям, ученые пришли к выводу, что ни микроинвазия, ни десмопластическая реакция, ни микропапиллярный вариант опухоли не прогнозировали рецидив и прогрессирование. У 4 из 6 пациентов определен объективный ответ на химиотерапию [8]. Авторы пришли к выводу, что хотя число наблюдений и невелико, в случаях инвазивных имплантов химиотерапия может рассматриваться как вариант лечения.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведен анализ 350 больных серозными ПОЯ за период с 1975 по 2014 г. Химиотерапия проводилась 126 пациенткам как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме. Режимы химиотерапии были в основном следующими: циклофосфан в монорежиме, карбоплатин или цисплатин и циклофосфан, тиотэф (интраперитонеальное введение), СМФ, САР, 5-фторурацил и циклофосфан, таксол и карбоплатин с количеством курсов от 3 до 6. Начиная с 1995 г. стало уменьшаться число показаний к химиотерапии, что никак не отразилось на выживаемости больных ПОЯ. В 1970–1990-х годах показанием для назначения химиотерапии был непосредственно диагноз ПОЯ. Это касалось как начальных, так и распространенных стадий заболевания. Однако начиная с 1995 г. химиотерапия в основном назначается при экстраовариальном распространении заболевания, и уже в 2000-х гг. даже распространенная стадия не становится показанием для назначения химиотерапии. Для того чтобы определить ее эффективность, мы отобрали 38 пациенток, которые были повторно оперированы после проведенной химиотерапии. Лишь в 2 наблюдениях у больных с асцитом и диссеминацией опухоли в историях болезни отмечена положительная динамика на основании ультразвукового исследования и клинической картины. В одном случае после проведенных 3 курсов химиотерапии в режиме таксол и карбоплатин АУС-6 гистологически верифицирован слабый патоморфоз. Хотя, по данным протокола операции, после проведенной неoadъювантной химиотерапии все же наблюдалась диссеминация в брюшной полости, что не позволило выполнить операцию без остаточной опухоли, которая локализовалась на боковой стенке таза и стенке сигмовидной кишки. В другом случае больная с асцитом, инфильтрацией пузырно-маточной складки, опухолевыми узлами в дугласовом пространстве, сливной диссеминацией по капсуле печени, париетальной и висцеральной брюшине после проведенных 6 курсов химиотерапии в режиме карбоплатин и циклофосфан и 1 курса в режиме таксол и карбоплатин была оперирована повторно, через 4 года после первой операции. По вскрытию брюшной полости обнаружен узел в сальниковой сум-

ке и опухолевые узлы 0,2–0,5 см по брюшине малого таза. Кроме того, выполненная подвздошная лимфаденэктомия выявила метастазы в лимфоузлах. Во всех удаленных опухолях подтверждена серозная ПОЯ.

В остальных случаях больные были оперированы в связи с рецидивом во втором яичнике ( $n = 8$ ), ранними и поздними рецидивами спустя 10–15 лет, диссеминацией. Проводимая химиотерапия не явилась профилактической мерой в развитии рецидива заболевания, а в случаях диссеминированного процесса оказалась неэффективной.

Таким образом, мы придерживаемся общепринятого мнения о том, что при диагнозе ПОЯ химиотерапию

проводить нецелесообразно независимо от степени распространенности заболевания. Однако для подобного утверждения необходимо иметь точно установленный гистологический диагноз всех удаленных опухолевых узлов и имплантов, чтобы диагноз рака яичников был исключен. Также требуется проведение дальнейших исследований для определения индекса пролиферативности опухолевых клеток и других биологических маркеров, которые помогут более детально подойти к решению вопроса химиотерапии в случаях, когда клиническая картина напоминает диссеминированный рак яичников. Что касается инвазивных имплантов, то вопрос о назначении химиотерапии остается открытым.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kurman R.J., Trimble C.L. The behavior of serous tumors of low malignant potential: are they ever malignant? *Int J Gynecol Pathol* 1993;12(2):120–7.
2. Leake J.F., Currie J.L., Rosenshein N.B. et al. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1992;47(2):150–8.
3. Zanetta G., Rota S., Chiari S. et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2658–64.
4. Kaern J., Tropé C.G., Abeler V.M. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 1993;71(5):1810–20.
5. Seidman J.D., Kurman R.J. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000;31(5):539–57.
6. Vasconcelos I., Olschewski J., Braicu I., Sehouli J. Limited efficacy of platinum-based adjuvant treatment on the outcome of borderline ovarian tumors Department of gynecology Campus Virchow, Charit Medical University of Berlin, Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct* 2015;186:26–33.
7. Faluyi O., Mackean M., Gourley C. et al. Interventions for the treatment of borderline ovarian tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD007696.
8. Leary A., Petrella M.C., Pautier P. et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for borderline serous ovarian tumors with invasive implants. *Gynecol Oncol* 2014;132(1):23–7.

## Нейроэндокринные опухоли влагалища

С.О. Никогосян, Т.Ш. Тагибова, О.А. Анурова, А.А. Маркович, Л.И. Короленкова, В.В. Кузнецов  
 ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Седа Овиковна Никогосян sic4@yandex.ru

*В статье освещены наиболее важные топографо-анатомические и гистологические характеристики влагалища, представлены общие сведения по эпидемиологии первичного рака влагалища (РВ), правилам его стадирования, описаны часто встречающиеся морфологические варианты данной опухоли, указаны свойства и особенности течения нейроэндокринных опухолей (НЭО), включая наиболее частые проявления карциноидного синдрома и симптомов гиперсекреции опухолью ряда биологически активных веществ. Указаны наиболее частые места локализации НЭО, правила классификации в зависимости от степени дифференцировки и митотической активности опухолевых клеток, основные методы биохимической и радиологической диагностики. Подробно описаны иммуногистохимические маркеры НЭО, позволяющие поставить диагноз РВ, их физиологическая роль, чувствительность и специфичность, а также возможность определения в биологических средах организма в целях повышения осведомленности врачей, указаны основные аспекты иммуногистохимического окрашивания опухолей. Указана роль циркулирующих опухолевых клеток как перспективного метода уточнения распространенности НЭО. Представлены эпидемиологические сведения по развитию НЭО влагалища, обобщены имеющиеся сведения по их клиническому течению и результатам лечения. Представлены современные рекомендации по необходимому объему лечения, в том числе уточнены роль хирургического вмешательства и необходимый объем в случае целесообразности его проведения. На современном уровне изложены рекомендации по химиотерапевтическому лечению мелкоклеточных опухолей, в том числе РВ, включая особенности ведения пациентов с рецидивами опухоли в зависимости от сроков их развития.*

**Ключевые слова:** рак влагалища, нейроэндокринные опухоли, мелкоклеточный рак, карциноидный синдром, хромогранин, синаптофизин, серотонин, циркулирующие опухолевые клетки, циклооксигеназа, нейрон-специфическая енолаза, лечение мелкоклеточного рака, химиотерапия

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-76-86

### Neuroendocrine tumors of the vagina

S.O. Nikogosyan, T.Sh. Tagibova, O.A. Anurova, A.A. Markovich, L.I. Korolenkova, V.V. Kuznetsov  
 N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

*The paper covers the most important topographic-anatomic and histological characteristics of the vagina, gives general information on the epidemiology of primary vaginal cancer (VC), on the rules of its staging, describes the frequently encountered morphological types of this tumor, and indicates the properties and features of the course of neuroendocrine tumors (NETs), including the most common manifestations of carcinoid syndrome and the symptoms of tumor hypersecretion of a number of biologically active substances. It also indicates the most common sites of NETs, the rules of their classification according to the grade and mitotic activity of tumor cells, as well as major methods for biochemical and radiological diagnosis. The immunohistochemical NET markers that can diagnose VC, their physiological role, sensitivity, and specificity, as well as the possibility of determining them in the body's biological environments in order to increase physicians' awareness are described in detail and the main aspects of tumor immunohistochemical staining are denoted. The role of circulating tumor cells as a promising method to specify the extent of NETs is defined. The paper gives epidemiological information on the development of vaginal NET and summarizes the available data by their clinical course and treatment results. It provides current guidelines on the required treatment volume and specifies the role of surgical intervention and the necessary volume if the intervention is expedient. It sets forth the up-to-date guidelines for chemotherapy for small cell tumors, as well as VC, which includes the specific features of managing patients with tumor recurrences depending on the time of their development.*

**Key words:** vaginal cancer, neuroendocrine tumors, small cell carcinoma, carcinoid syndrome, chromogranin, synaptophysin, serotonin, circulating tumor cells, cyclooxygenase, neuron-specific enolase, treatment for small cell carcinoma, chemotherapy

Злокачественные опухоли влагалища относятся к категории редких новообразований женских половых органов. На долю первичного рака влагалища (РВ) приходится всего 1–2 % от общего количества злокачественных новообразований этой локализации. Чаше наблюдается вторичное опухолевое поражение влага-

лища, возникающее в процессе распространения и метастазирования злокачественных опухолей других органов. Наиболее часто поражение влагалища наблюдается при злокачественных новообразованиях органов женской репродуктивной системы (яичники, фаллопиевы трубы, эндометрий, шейка матки, вульва),

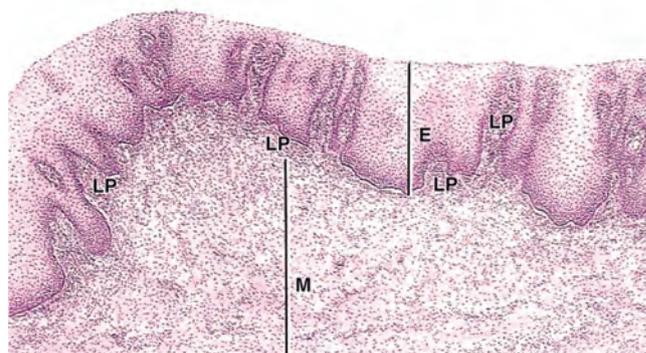
мочевыводящих путей (почки, мочевого пузыря, уретра) и желудочно-кишечного тракта. Тем не менее в последнее время наблюдается рост заболеваемости первичным РВ. Так, в 1998 г. в США частота развития этого заболевания составляла всего 0,18 на 100 тыс. женского населения, а в 2003 г. этот показатель возрос до 0,69. В отличие от рака шейки матки, более чем у 50 % пациенток РВ диагностируется в возрасте старше 70 лет, по этой причине РВ считается болезнью пожилых [1].

До 50 % пациенток с установленным диагнозом РВ в анамнезе имеют выполненную гистерэктомию. Возможным объяснением этого феномена служит тот факт, что в соответствии с классификацией Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) новообразования, поражающие влагалище, следует классифицировать как РВ только в тех случаях, когда первичная опухоль явно исходит из вагины. Опухоли, вовлекающие шейку матки, следует классифицировать как первичный рак шейки матки. При дистальном росте в случае вовлечения вульвы опухоль следует классифицировать как первичный рак вульвы. Таким образом, возможно, что многие опухоли, расцениваемые как рак шейки матки, на самом деле исходят из верхней части влагалища [2].

С точки зрения топографической анатомии влагалище представляет собой полый мышечный орган, расположенный между мочевым пузырем и прямой кишкой. От мочевого пузыря и уретры оно отграничено прослойкой соединительной ткани. Эта прослойка образует также пузырно-влагалищную и прямокишечно-влагалищную перегородки. В своей верхней четверти влагалище отграничено от прямой кишки прямокишечно-маточным углублением, в литературе также именуемым дугласовым пространством или cul-de-sac [3].

Вследствие разнообразия клеточного состава в стенке влагалища могут возникать различные по гистогенезу злокачественные опухоли.

Влагалище состоит из 2 плотно связанных между собой слоев: внутреннего, который представлен слизистой оболочкой, и наружного, состоящего из мышечных волокон. Выделяют также адвентициальную оболочку, покрывающую влагалище снаружи. Слизистая оболочка состоит из многослойного плоского неороговевающего эпителия (некоторыми авторами обозначается как частично ороговевающий, так как в клетках поверхностного слоя эпителия содержатся гранулы кератогиалина, но полного орогования клеток эпителия в норме не происходит [4]). В эпителии влагалища различают 3 слоя: базальный, промежуточный и поверхностный. Эпителий слизистой оболочки влагалища претерпевает циклические изменения в последовательных фазах менструального цикла. После периода поло-



**Рис. 1.** Слизистая оболочка влагалища [5]: E – epitelium, неороговевающий плоскоклеточный эпителий; LP – lamina propria, собственная пластинка; M – muscular layer, мышечный слой, представленный пучками гладких мышечных волокон, организованных циркулярно возле слизистой оболочки и продольно возле адвентициальной оболочки

вого созревания в поверхностном слое резко возрастает концентрация гликогена, которая в дальнейшем изменяется в зависимости от фазы менструального цикла, достигая максимума к моменту овуляции и минимума к концу цикла. Влагалищный эпителий не претерпевает других выраженных циклических изменений, однако при повышении концентрации прогестерона в плазме крови усиливаются процессы слушивания эпителия [5]. Нормальная микрофлора влагалища, в особенности *Lactobacillus acidophilus*, способна расщеплять гликоген до лактата. Физиологические последствия этого расщепления – создание кислой среды (pH ~ 3), при которой подавляется рост патогенной микрофлоры, кроме того, имеются сведения, что молочная кислота необходима для жизнедеятельности сперматозоидов [4]. Под плоскоклеточным эпителием находится собственная пластинка слизистой оболочки влагалища, содержащая большое количество эластических волокон, врастающих в эпителиальный слой (рис. 1). Нормальная слизистая оболочка содержит большое количество иммунных клеток, в основном лейкоцитов и нейтрофилов [5].

Мышечный слой влагалища представлен гладкомышечной тканью, образующей толстый продольный наружный слой и тонкий внутренний, состоящий из циркулярных мышечных волокон. Волокна, образующие продольный слой, являются продолжением поверхностных волокон тела матки. Адвентициальная оболочка представлена рыхлой соединительной тканью, в которой находятся развитые сосудистые сплетения [6].

Гистологические варианты РВ представлены в табл. 1. До 83 % наблюдений развития РВ приходится на плоскоклеточный рак, примерно в 9,6 % отмечается развитие аденокарциномы, в 3,3 % – меланомы, в 3,1 % – саркомы. Остальные гистологические подтипы встречаются крайне редко: недифференцированные опухоли – в 0,6 % наблюдений, мелкоклеточные опухоли – 0,4 %, лимфома – 0,3 %, карциноид – 0,1 % [1].

Таблица 1. Гистологическая классификация опухолей влагалища (ВОЗ, 2003) [7]

Эпителиальные опухоли	Мезенхимальные опухоли и опухолеподобные заболевания
<i>Опухоли из плоскоклеточного эпителия:</i> ороговевающие; неороговевающие; базалоидные; бородавчатые	Ботриоидная саркома
<i>Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия:</i> вагинальная интраэпителиальная неоплазия III степени	Лейомиосаркома
Плоскоклеточный рак <i>in situ</i>	Эндометриоидная стромальная саркома низкой степени злокачественности; недифференцированная саркома; лейомиома
<i>Доброкачественные плоскоклеточные опухоли:</i> кондилома; плоскоклеточная папиллома; фиброэпителиальный полип	Генитальная рабдомиома
<i>Опухоли из железистого эпителия:</i> светлоклеточная, эндометриоидная, муцинозная, мезонефральная аденокарциномы; папиллома Мюллера	Глубокая ангиомиксома
<i>Аденомы, не классифицированные в других рубриках:</i> тубулярная; тубуло-ворсинчатая; ворсинчатая	Послеоперационный веретенчатый узел
<i>Другие эпителиальные опухоли:</i> аденоплоскоклеточная и аденоидная кистозная карциномы; карциноид; мелкоклеточный рак; недифференцированный рак	<i>Смешанные эпителиальные и мезенхимальные опухоли:</i> карциносаркома (смешанная злокачественная опухоль Мюллера, метапластическая саркома); аденосаркома; смешанная злокачественная опухоль, напоминающая синовиальную саркому; смешанная доброкачественная опухоль
	<i>Меланоцитарные опухоли:</i> злокачественная меланома; голубой невус; меланоцитарный невус
	<i>Герминогенные опухоли:</i> дермоидные кисты; опухоли из желточного мешка; периферические примитивные нейроэктодермальные опухоли
	<i>Прочие опухоли:</i> Юинга; аденоматозная
	Опухоли из кроветворной и лимфоидной тканей
	Злокачественная лимфома
	Вторичные опухоли

При микроскопическом исследовании плоскоклеточный РВ ничем не отличается от плоскоклеточных опухолей иной локализации. В случае выявления аденокарциномы необходимо проводить дифференциальный диагноз с метастазом первичной опухоли другой локализации. Гистологические подтипы первичной аденокарциномы влагалища включают светлоклеточный, муцинозный, папиллярный, недифференцированный и адено-плоскоклеточный рак. Показано, что аденокарцинома влагалища ассоциирована с менее

благоприятным прогнозом по сравнению с плоскоклеточным раком. Считается, что меланома влагалища развивается из очагов меланоза или атипичной меланоцитарной гиперплазии и наблюдается, как правило, в дистальной трети органа. Около 2/3 сарком влагалища представлены лейомиосаркомами, кроме того, описаны злокачественные смешанные опухоли Мюллера, а также другие гистологические подтипы [8]. Карциноиды и мелкоклеточные опухоли относятся к семейству нейроэндокринных опухолей (НЭО).

НЭО – разнородная группа заболеваний, возникающих из клеток диффузной нейроэндокринной системы (также называемой APUD-системой). Ее клетки присутствуют во всех органах и тканях в виде отдельных клеток или скоплений их мономорфных групп. Они играют роль нейрогенного и гормонального звеньев управления всеми органами и системами. Клетки диффузной нейроэндокринной системы способны синтезировать, накапливать и секретировать различные биогенные амины и/или пептидные гормоны, в том числе серотонин, гистамин, ацетилхолин, гормоны аденогипофиза, щитовидной и паращитовидных желез, гастропанкреатические гормоны. Секретируемые ими вещества могут оказывать как местное, паракринное, так и дистанционное, эндокринное воздействие на организм. В настоящее время идентифицировано около 60 типов клеток диффузной эндокринной системы, которые локализуются в центральной нервной системе, железах внутренней секреции, желудочно-кишечном тракте, бронхолегочной системе, мочевыделительной и половой системах, коже, тимусе, плаценте и т. д. [9, 10].

НЭО наиболее часто возникают в дыхательных путях (легких или бронхах), тонкой кишке, аппендиксе, прямой кишке, тимусе и поджелудочной железе. Реже встречаются опухоли эндокринных органов, например паращитовидных и щитовидной желез, надпочечников и гипофиза. По данным отечественных авторов, на долю НЭО желудочно-кишечного тракта приходится 73,4 %, бронхолегочной системы – 25,1 %. Всего 0,92 % наблюдений развития НЭО приходится на женские половые органы [11].

Прогноз и тактика лечения НЭО зависят от гистологического подтипа и первичной локализации опухоли. Выделяют высоко- и умеренно дифференцированные (карциноиды, включая атипические) и низкодифференцированные (мелкоклеточные и крупноклеточные) опухоли. Последние по своим биологическим свойствам и клиническому течению ближе к мелкоклеточному раку легких, характеризуются высокоагрессивным течением и требуют применения комбинированных методов лечения. Высоко- и низкодифференцированные НЭО объединяются в 1 группу исключительно по причине экспрессии ими маркеров нейроэндокринной дифференцировки, например синаптофизина и хромогранина. Мелкоклеточный РВ характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, 85 % пациенток умирают в течение первого года с момента установления диагноза [12].

Согласно Базе данных эпидемиологии, выживаемости и конечных исходов (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER), в период с 1973 по 2002 г. на долю НЭО пришлось только 2,2 % от общего числа выявленных новообразований в мире. Вне зависимости от локализации отмечается тенденция к повыше-

нию числа случаев развития НЭО человека в течение последних 30 лет. Ежегодный прирост составляет 3 % [13]. Причины подобного роста на данный момент не ясны, одним из возможных объяснений является улучшение диагностики и широкое внедрение иммуногистохимических методов исследования, но возможно и истинное повышение заболеваемости.

У некоторых пациентов с НЭО отмечаются симптомы гиперсекреции опухолью определенных гормонально-активных веществ, которые могут включать проявления карциноидного синдрома. Они включают диарею, приливы, симптомы обструкции дыхательных путей и поражения сердца. Приливы являются наиболее частым симптомом, отмечающимся у 94 % пациентов, патогенез их развития связан с повышением секреции тахикининов, гистамина и серотонина. Наиболее часто в процесс вовлекаются кожа грудной стенки, лицо и шея, развитие может провоцироваться приемом определенных видов пищевых продуктов (орехи, сыры, алкоголь) или воздействием стрессовых факторов. Диарея наблюдается у 80 % пациентов с карциноидным синдромом и, по-видимому, преимущественно связана с продукцией опухолью серотонина, также предполагается роль гистамина, калликреина, простагландина, субстанции P и мотилина. Поражение сердца наблюдается примерно у 40 % пациентов с данным синдромом и характеризуется появлением карциноидных бляшек в различных отделах эндокарда, в том числе в области трехстворчатого и митрального клапанов. Данные бляшки являются следствием повышения синтеза коллагена и процессов фиброобразования под влиянием серотонин-индуцированной продукции факторов роста. При тяжелом поражении клапанов может потребоваться проведение операции в целях их замены. Симптомы нарушения дыхания проявляются примерно у 10 % пациентов с карциноидным синдромом, наиболее часто приступы развиваются на фоне приливов. Стоит отметить, что в отличие от типичных приступов бронхиальной астмы выраженной эффективности применения  $\beta_2$ -агонистов не происходит [14].

Выделяют 3 основные гистологические группы: низкой (G1), умеренной (G2) и высокой (G3) степени злокачественности. Биологические свойства опухоли коррелируют с митотической активностью и индексом пролиферации Ki-67 [15]. В классификацию НЭО ВОЗ включены данные показатели. Множество исследований подтвердили, что повышение митотической активности и значения Ki-67 ассоциировано с менее благоприятным прогнозом. В соответствии с классификацией ВОЗ, высокодифференцированные НЭО (типичные карциноиды) характеризуются низкой митотической активностью ( $\leq 2$  митозов в 10 полях зрения при большом увеличении (ПЗБУ)) и индексом Ki-67  $< 3$  %, как правило, такие опухоли являются

локализованными (T1–2N0M0). Умеренно дифференцированные опухоли (атипичные карциноиды) характеризуются митотической активностью от 2 до 20 митозов в 10 ПЗБУ и индексом Ki-67 от 3 до 20 % и могут поражать лимфатические узлы. Термин «карциноид» не применяется по отношению к НЭО высокой степени злокачественности, к ним относятся мелкокле- точные и крупноклеточные карциномы. Для таких опухолей характерна высокая митотическая актив- ность (> 20 митозов в 10 ПЗБУ), индекс Ki-67 > 20 % и диссеминированное течение процесса с ростом от- даленных метастазов [16]. Опухоли влагалища с фе- нотипом клеток Меркеля также отличаются крайне агрессивным течением [17]. В отличие от карциноидов, НЭО высокой степени злокачественности, как правило, не секреторируют гормонально-активные вещества [12], однако описано наблюдение развития мелкоклеточного РВ с гиперсекрецией адренокорти- котропного гормона [18].

Мелкоклеточные опухоли влагалища являются крайне редким видом злокачественных новообразова- ний. С гистологической точки зрения подобные опу- холи неотличимы от нейроэндокринных мелкокле- точных карцином легкого и шейки матки и, подобно им, могут расти в окружении плоскоклеточных элементов и элементов аденокарциномы [19].

В современной англоязычной литературе описано всего 27 наблюдений развития мелкоклеточного РВ. Немногочисленные публикации, которые носят опи- сательный характер единичных наблюдений НЭО вла- галища, указывают на то, что в этом органе выявляет- ся только мелкоклеточный рак [20].

Этиология и патогенез НЭО влагалища во многом остаются неясными. В доклинических исследованиях показано возможное повышение риска развития мел- коклеточных опухолей под влиянием никотина [21].

Большинство пациенток со злокачественными новообразованиями влагалища обращаются за меди- цинской помощью с жалобами на болезненные выде- ления из влагалища кровянистого или иного характе- ра, в том числе возникающие после полового акта. Тем не менее до 14 % пациенток не предъявляют ка- ких-либо специфических жалоб, диагноз устанавли- вается в ходе рутинного обследования. В отличие от рака шейки матки в силу топографо-анатомических особенностей при РВ жалобы на нарушения моче- испускания возникают относительно рано. До 5 % пациенток предъявляют жалобы на тазовые боли, ко- торые являются следствием выхода опухоли за преде- лы влагалища. Большинство опухолей расположено в верхней трети влагалища, как правило, в области купола или на задней стенке. Тем не менее стоит от- метить, что при ранних стадиях опухолевого процесса и локализации в нижней трети влагалища опухоль может остаться незамеченной, будучи прикрытой



Рис. 2. Макроскопический вид мелкоклеточного РВ

смотровым зеркалом в ходе гинекологического осмо- тра [22]. Для гистологической верификации диагноза проводится биопсия подозрительного участка. У па- циенток с патологическими результатами мазка по Папаниколау и отсутствием выявляемой опухоли требуется проведение тщательной кольпоскопии с широким использованием раствора Люголя. Харак- терный макроскопический вид мелкоклеточного РВ представлен на рис. 2.

Мелкоклеточный РВ по своей микроскопической структуре схож с мелкоклеточным раком легкого. При световой микроскопии опухоль представлена не- большими голубыми клетками, которые могут быть рас- положены в виде островков, трабекул, а также форми- ровать сетчатые или солидные структуры. Они отличаются большой величиной ядерно-цитоплазмати- ческого соотношения, визуализируется гиперхромати- ческое ядро с множественными митозами и крайне скудный ободок цитоплазмы, ядрышко едва заметное или отсутствует, встречаются обширные поля некроза (рис. 3).

Основными иммуногистохимическими маркерами мелкоклеточного рака являются хромогранин А (ХГА), нейрон-специфическая енолаза (NSE) и цитокера- тин-20.

Семейство гранинов состоит из 8 представителей: ХГА, ХГВ и ХГС (другое название – секретогранин II), секретогранинов III (1B1075), IV (HISL-19), V (7B2) и VI (NESP55), а также нейросекреторного белка VGF. Все гранины являются белками с молекулярной мас- сой от 27 до 100 кДа и содержат около 10 % остатков кислых аминокислот (глутамат или аспаргат). В норме гранины играют важную роль в процессах образова- ния, созревания, внутриклеточной транспортировки и экзоцитоза секреторных гранул практически во всех нейронах и нейроэндокринных клетках. Эти протеины накапливаются преимущественно в крупных секретор-

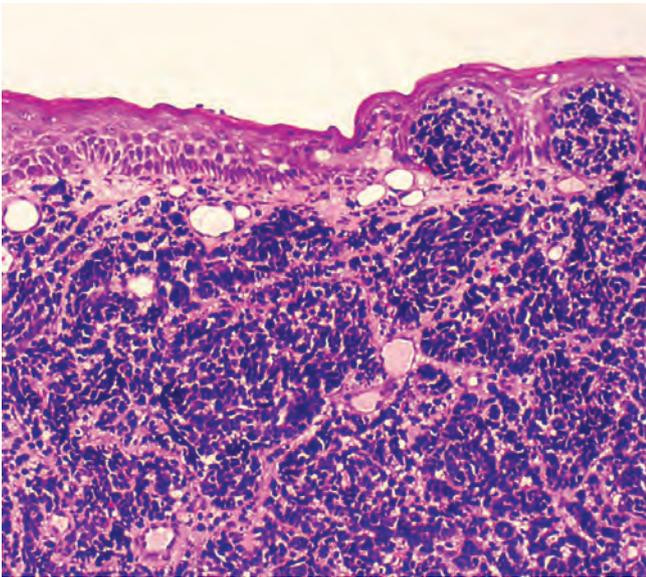


Рис. 3. Микроскопическая картина мелкоклеточного РВ

ных везикулах с оптически плотными ядрами и способны при специфической стимуляции секретироваться в кровь совместно с пептидными гормонами и аминами. Таким образом, концентрацию гранинов возможно определять не только в жидких средах организма (крови, лимфе, межтканевой жидкости), но и непосредственно в тканях в ходе проведения иммуногистохимического исследования. ХГА, как и все другие гранины, является молекулой-предшественником. В результате посттрансляционных изменений, в частности расщепления специфическими эндогенными протеазами, его молекула распадается на несколько более мелких пептидов, среди которых выделяют панкреастатин, катестатин и вазостатины I и II. Известно, что многие биологические эффекты, которые ранее связывались непосредственно с ХГА, например регуляция секреции других гормонов и обмена веществ, вазомоторные реакции, влияние на репродуктивную систему, на самом деле обусловлены биологической активностью продуктов его энзиматического расщепления [23, 24]. ХГА является важным маркером НЭО вне зависимости от их локализации [25]. Установлено также, что концентрация ХГА коррелирует с распространенностью опухоли, увеличиваясь по мере ее прогрессирования [26]. Диагностическая значимость ХГА при НЭО весьма велика, специфичность и чувствительность достигают 86–91 и 68–81 % соответственно [27, 28]. При положительной реакции на ХГА в толще клеток обнаруживается характерное окрашивание, свидетельствующее о его экспрессии опухолью (рис. 4). В зависимости от используемого метода окраски иммуногистохимическая реакция на ХГА может выглядеть по-разному. Так, например, при использовании антител, конъюгированных с пероксидазой, и аминоэтилкарбазола при све-

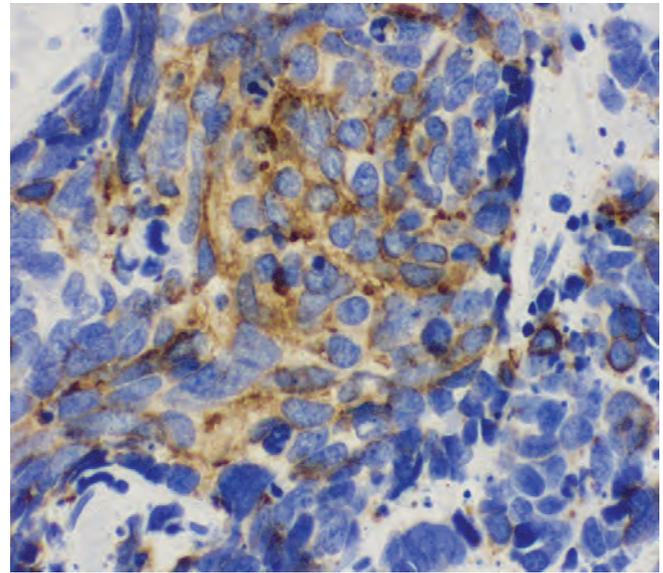


Рис. 4. Микроскопическая картина реакции на ХГА

товой микроскопии выявляется красное или — в случае применения диаминобензида — коричневое окрашивание цитоплазмы клеток, экспрессирующих ХГА. Аналогичные конъюгированные антитела доступны для выявления и окрашивания всех остальных маркеров НЭО, обсуждаемых ниже.

NSE — гликолитический нейрон-специфический изофермент енолазы. Он присутствует в нормальных нейронах и нейроэндокринных клетках, таких как хромоафинные клетки мозгового вещества надпочечников, парафолликулярных клетках, а также в клетках щитовидной железы и т. д. Повышение концентрации NSE в плазме крови наблюдается при различных состояниях и заболеваниях, включая септический шок, пневмонию, травмы нервной системы и другие состояния. Концентрация NSE в цереброспинальной жидкости возрастает при цереброваскулярном менингите, диссеминированном энцефалите, инфарктах, субарахноидальных кровоизлияниях и травмах головы. В клетках некоторых злокачественных опухолей, в том числе НЭО, отмечается повышенная экспрессия NSE, следствием чего является высокая скорость гликолиза. Кроме того, повышенная экспрессия NSE наблюдается при мелкоклеточных опухолях, медулярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме, а также НЭО желудочно-кишечного тракта и опухолях нервной системы. Повышение активности NSE обнаружено у 64–88 % первичных пациентов с мелкоклеточным раком легкого (рис. 5).

Данные разных авторов свидетельствуют об особой прогностической значимости NSE у пациентов с мелкоклеточным раком легкого. Активность NSE коррелирует с клиническим статусом больных: ремиссией, стабилизацией, прогрессированием, рецидивом мелкоклеточного рака легкого с высокой точностью (91–

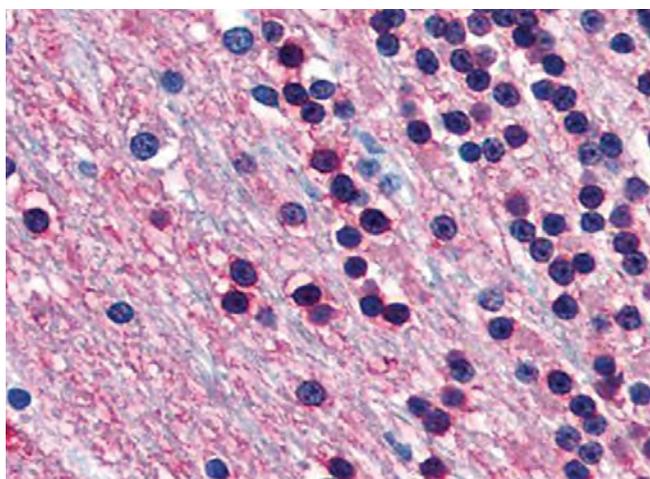
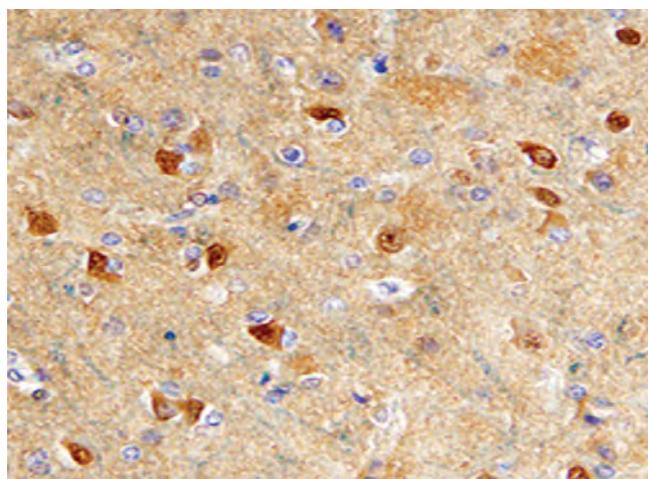


Рис. 5. Микроскопическая картина реакции на NSE

95 %). В процессе химиотерапии, при ее эффективности, у пациентов с мелкоклеточным раком легкого активность NSE снижается вплоть до нормальных значений примерно в 80 % наблюдений, а при развитии резистентности опухоли к проводимому лечению наблюдается рост активности фермента. У 75–85 % больных опухолями нейроэктодермального происхождения (нейробластомами, медуллобластомами, ретинобластомами) отмечается возрастание уровня NSE. Для иммуногистохимической оценки экспрессии NSE доступен широкий набор антител [29–32].

Синаптофизин является трансмембранным гликопротеидом, который впервые был выделен из нейронов головного и спинного мозга, нейромышечных соединений и сетчатки глаза. Данное вещество присутствует в клетках поджелудочной железы, медуллярного вещества надпочечников, других нейроэндокринных клетках. Предполагается участие синаптофизина в образовании синаптических везикул и высвобождении нейротрансмиттеров. Он выявляется в нормальных нейроэндокринных клетках, а также в клетках НЭО. Оценка распределения синаптофизина может быть полезной при изучении степени дифференцировки и функциональной активности исследуемых клеток [33].

Одними из важных иммуногистохимических маркеров НЭО являются цитокератины. Как известно, основу цитоскелета составляют волокнистые белковые структуры, диаметр которых не превышает 12 нм. Эти структуры получили название промежуточных филаментов, которые разделяют на 5 классов: цитокератин, виментин, десмин, глиальные филаменты и нейрофиламенты. Цитокератины представляют собой белки промежуточных филаментов цитоскелета эпителиальных клеток. Выделяют 2 типа белков этого семейства: кислотные (KRT9–20) и основные/нейтральные (KRT1–8) цитокератины. Они являются не только белками цитоскелета, регулируемые посттрансляционными модификациями, но и регуляторами клеточ-



ных сигналов. Во многих типах злокачественных клеток наблюдается повышение экспрессии белков этого класса (рис. 6).

Цитокератины циркулируют в крови в виде протеолитически деградировавших белковых комплексов, что дает возможность использовать их для ранней диагностики различных форм рака, а также мониторинга лечения и прогноза [34].

В последнее время внимание исследователей привлек к себе новый биомаркер, обладающий потенциальной прогностической значимостью при различных злокачественных новообразованиях, — циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК). Результаты недавнего исследования, посвященного роли определения ЦОК для оценки прогноза заболевания у пациентов с НЭО, показали, что в крови 49 % больных на 7,5 мл крови

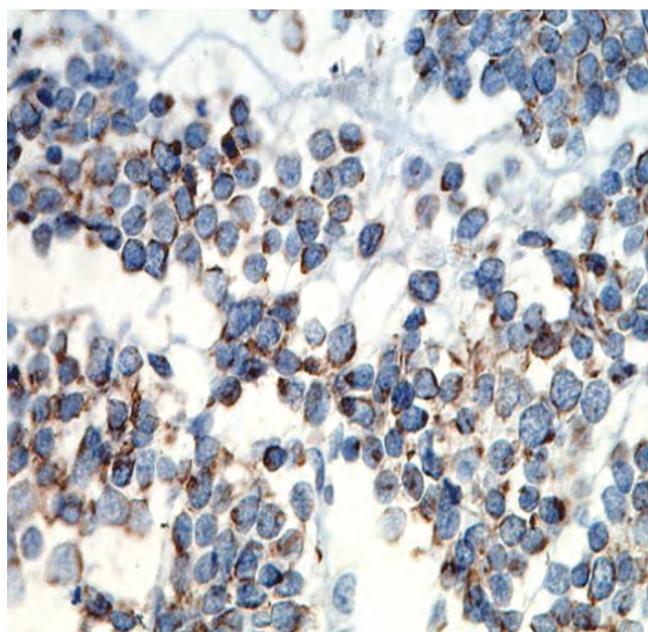


Рис. 6. Микроскопическая картина реакции на цитокератин

выявляется хотя бы 1 ЦОК, у 42 % — более 2 и у 30 % — более 5. Наличие ЦОК ассоциировано с ростом опухолевой массы, повышением степени злокачественности опухоли, а также концентрации ХГА в плазме крови. При изучении прогностической значимости данного биомаркера было выявлено выраженное влияние на показатели выживаемости без признаков прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Для пациентов с опухолями I степени злокачественности отношение рисков (ОР) составило 5,0 для ВБП и 7,2 для ОВ, при новообразованиях II степени злокачественности — 3,5 и 5,2 соответственно. Все различия статистически значимы. Кроме того, присутствие хотя бы 1 ЦОК в крови пациента ассоциировано со значительным снижением ВБП (ОР 6,6) и ОВ (8,0;  $p < 0,001$ ) [35].

Для уточнения распространенности процесса в ходе обследования пациентов применяются радиографические методы обследования, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) таза и брюшной полости. МРТ обладает более высокой разрешающей способностью и предоставляет более точные результаты, чем КТ, что особенно важно при определении вовлечения мочевого пузыря и прямой кишки в опухолевый процесс. Тем не менее при применении МРТ возможна недооценка степени инфильтрации слизистой оболочки прямой кишки. Полученные результаты необходимо подтверждать в ходе проведения тщательного клинического обследования органов таза [36].

К сожалению, на данный момент установить диагноз мелкоклеточного РВ на дооперационном этапе не представляется возможным. Все проводимые обследования преследуют своей целью определение распространенности опухолевого процесса, окончательный диагноз устанавливается после гистологического и иммуногистохимического исследований операционного материала.

Разработана отдельная система классификаций, позволяющая проводить стадирование НЭО в зависимости от распространенности, в том числе отдельные классификации для НЭО желудка, отделов тонкой кишки и ампулы фатерова сосочка, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, аппендикса, а также НЭО надпочечников [15]. На данный момент стадирование НЭО влагалища осуществляется в соответствии с классификациями FIGO и TNM для первичного РВ (табл. 2) [37].

Общество гинекологов-онкологов (Society of Gynecologic Oncology, SGO) рекомендует при лечении мелкоклеточного РВ применять те же подходы, что и для лечения мелкоклеточных опухолей шейки матки, которые, в свою очередь, были выработаны на основании опыта лечения рака шейки матки других гистологических подтипов и мелкоклеточного рака

Таблица 2. Классификация TNM и FIGO РВ. AJCC, 2011

TNM	FIGO	Первичная опухоль (Tumor)
Tx	—	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	—	Отсутствие признаков опухолевого роста
Tis	—	Карцинома <i>in situ</i>
T1	I	Опухоль ограничена стенкой влагалища
T2	II	Опухоль распространяется на паравагинальные ткани, но не на стенку таза
T3	III	Опухоль распространяется на стенку таза
T4	IVA	Опухоль прорастает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или выходит за пределы таза (буллезный отек не является достаточным основанием для оценки опухоли как T4)
<b>Регионарные лимфатические узлы (Nodes)</b>		
Nx	—	Не могут быть оценены
N0	—	Отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	III	Метастазы в регионарных лимфатических узлах
<b>Отдаленные метастазы (Metastasis)</b>		
M0	—	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	IVB	Отдаленные метастазы

легкого. Хирургические методы применяются для получения образцов ткани в целях гистологического и иммуногистохимического исследований, а также как один из этапов лечения пациенток с ранними стадиями опухолевого процесса. Опубликованные результаты свидетельствуют, что даже при клинически ранних стадиях заболевания какие-либо показатели долговременной выживаемости отмечаются только при применении комплексного лечения [12].

Хирургическое вмешательство на I-м этапе лечения оправданно при малых размерах опухоли, чаще выполняется частичная или полная вагинэктомия, а при локализации в верхней трети влагалища — операция Вертгейма—Мейгса. Несмотря на стандарты хирургического лечения в зависимости от стадии заболевания, в большинстве случаев пожилой возраст и сопутствующие заболевания больных, наличие регионарных и/или отдаленных метастазов, психологические проблемы, связанные с вагинэктомией, расширенные операции выполняются крайне редко. В немногочисленных публикациях указывается на то, что хирургическое лечение подразумевает резекцию стенки влагалища вместе с остаточной опухолью после неoadъювантного химиолучевого лечения.

Наиболее часто для лечения пациенток с мелко-клеточным РВ применяется химиотерапия, в том числе в сочетании с лучевой терапией по радикальной программе. Так как мелкоклеточный РВ является крайне редким заболеванием и стандарты лечения для данной нозологии не разработаны, как правило, применяются комбинации препаратов, показавшие свою эффективность в лечении мелкоклеточного рака легкого (табл. 3). Как правило, в 1-й линии терапии применяются препараты платины. Было показано, что проведение более 4–6 циклов химиотерапии приводит лишь к небольшому увеличению длительности ответа на терапию, но не к повышению показателей выживаемости и ассоциировано с большей токсичностью. Кроме того, попытки увеличить показатели выживаемости у пациентов с мелкоклеточным раком легкого путем применения дозоинтенсивных режимов, поддерживающей терапии или альтернирующих схем не достигли желаемых результатов. Все рекомендованные схемы химиотерапии вводятся с интервалом 21 день. Как видно из приведенной таблицы, стандартом терапии мелкоклеточного рака легкого являются схемы, включающие этопозид и цисплатин (ЕР). Имеются данные, что проведение химиотерапии по схеме иринотекан в сочетании с карбоплатином позволяет достичь лучших показателей выживаемости по сравнению со схемой ЕР, тем не менее в настоящее время недостаточно данных, доказывающих ее преимущества [38].

Ведется поиск новых комбинированных схем химиотерапии, в том числе режимов с применением антиангиогенных таргетных препаратов (гефитиниб, сорафениб, бевацизумаб и талидомид) [39].

Показано, что у пациентов с местно-распространенным мелкоклеточным раком легкого проведение лучевой терапии улучшает исходы заболевания. По данным проведенного метаанализа, включившего более 2000 пациентов, добавление лучевой терапии к химиотерапии приводит к 25–30 % улучшению показателей местного контроля и к 5–7 % повышению показателей 2-летней выживаемости. На данный момент опыт применения лучевой терапии при мелко-клеточном РВ включает проведение дистанционного и внутриволостного облучения по радикальной программе на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования [40–41].

На основании опыта, полученного при лечении мелкоклеточного рака шейки матки, SGO предлагает схему лечения мелкоклеточных опухолей влагалища, представленную на рис. 7.

Мелкоклеточный РВ является очень редким злокачественным новообразованием, характеризующимся крайне агрессивным течением и ранним метастазированием. Несмотря на проведение комплексного лечения, прогноз заболевания остается весьма неблагоприятным.

**Таблица 3. Современные схемы лечения мелкоклеточного рака легких**

Рекомендуемые схемы химиотерапии 1-й линии	
Препараты	Режим введения
Цисплатин Этопозид	60 мг/м <sup>2</sup> в/в – день 1-й 120 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1–3-й
Цисплатин Этопозид	80 мг/м <sup>2</sup> в/в – день 1-й 100 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1–3-й
Карбоплатин Этопозид	AUC-5/6 в/в – день 1-й 100 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1–3-й
Цисплатин Этопозид	75 мг/м <sup>2</sup> в/в – день 1-й 100 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1–3-й
Цисплатин Этопозид	80 мг/м <sup>2</sup> в/в – день 1-й 80 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1–3-й
Цисплатин Этопозид	25 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1–3-й 80 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1–3-й
Карбоплатин Этопозид	AUC-5/6 в/в – день 1-й 100 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1–3-й
Иринотекан Цисплатин	60 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1, 8, 15-й 60 мг/м <sup>2</sup> в/в – день 1-й
Иринотекан Цисплатин	60 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1-й, 8-й 30 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1-й, 8-й
Карбоплатин Иринотекан	AUC-5 в/в – день 1-й 50 мг/м <sup>2</sup> в/в – дни 1, 8, 15-й
Последующие линии химиотерапии	
<i>При прогрессировании ранее чем через 2–3 мес с момента окончания химиотерапии 1-й линии</i>	
<b>Активные препараты:</b> паклитаксел или доцетаксел топотекан иринотекан темозоломид 75 мг/м <sup>2</sup> в день в течение 21 дня гемцитабин ифосфамид	
<i>При рецидиве заболевания в срок от 2 до 6 мес с момента окончания химиотерапии 1-й линии</i>	
<b>Активные препараты:</b> топотекан паклитаксел или доцетаксел иринотекан гемцитабин винорельбин этопозид для перорального применения (ластет) темозоломид 75 мг/м <sup>2</sup> в день в течение 21 дня циклофосфамид 1000 мг/м <sup>2</sup> + доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> + + винкристин 1,4 мг/м <sup>2</sup> в/в в 1-й день	
<b>В случае рецидива заболевания в срок &gt; 6 мес – реиндукция по первоначальной схеме</b>	

гоприятным. В литературе представлено всего 23 полноценно описанных случая развития и исхода мелко-клеточного РВ. Средний возраст составляет 57 (от 32 до 78) лет. У 10 пациенток клиническая картина заболевания проявлялась эпизодами кровотечения из влагалища, у 2 – патологическими выделениями, у 2 –

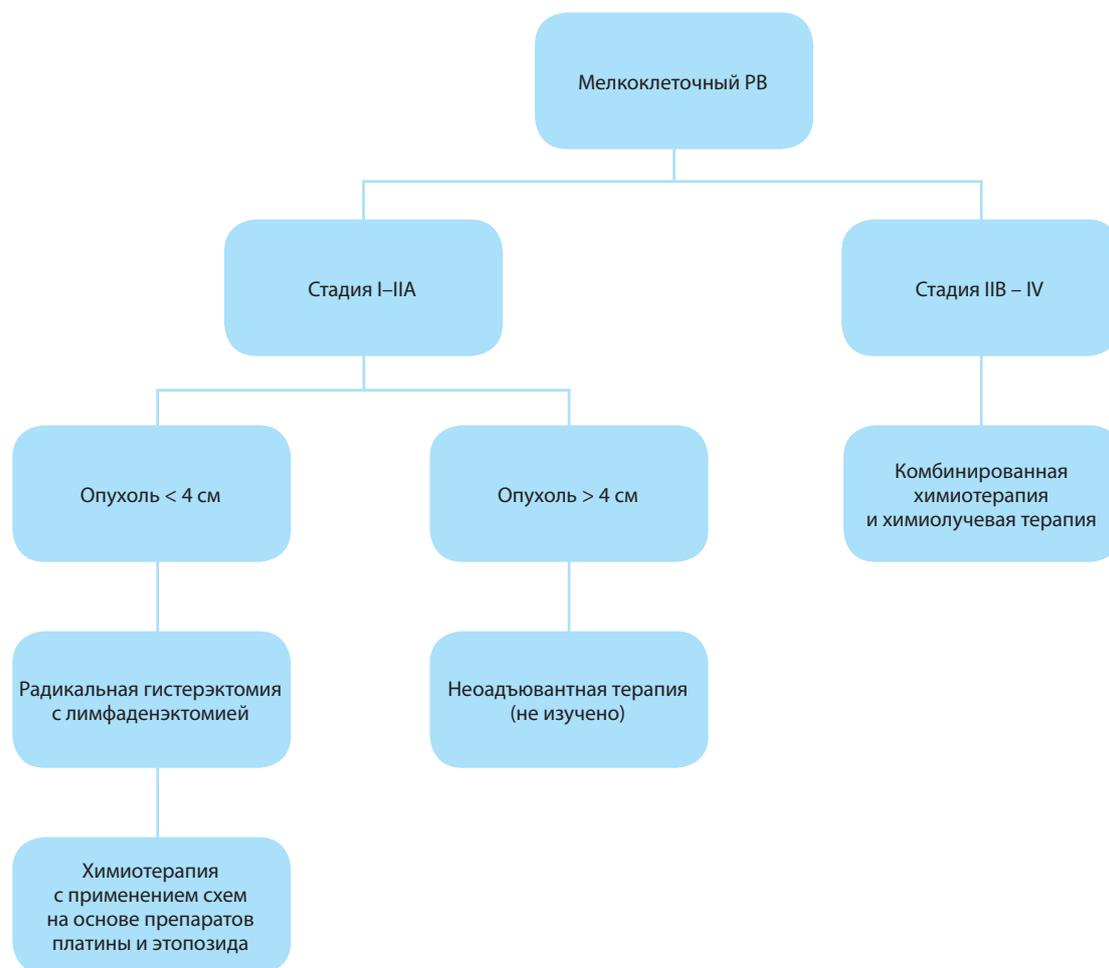


Рис. 7. Схема лечения мелкоклеточных опухолей влагалища

проявлениями болевого синдрома. В 4 случаях заболевание выявлено на I стадии, в 8 – на II, в 6 – на III, в 5 – на IV. Медиана выживаемости составляет 11 (от 4 до 41) мес. Все пациентки, за исключением одной, умерли от прогрессирования заболевания [42]. На данный момент опубликованных данных недостаточно для возможности выработки стандартов лечения. Несмотря на это, опыт лечения мелкоклеточных опухолей других локализаций показывает возможное

преимущество применения мультимодального подхода. Хирургический метод лечения может быть использован у пациенток с локализованными стадиями, однако необходимо учитывать ранний потенциал гематогенного и лимфогенного распространения заболевания. Данные немногочисленных клинических наблюдений подтверждают эффективность комбинированной химиотерапии с применением препаратов платины и этопозида.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Berek J.S., Hacker N.F. Berek and Hecker's Gynecologic Oncology. 6<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer, 2015. Pp. 608–9.
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. T.V. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg (eds.). 10<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015. Pp. 1013–8.
3. Cunningham F., Leveno K., Bloom S. et al. Williams Obstetrics. 24<sup>th</sup> ed.

4. McGraw-Hill Professional, 2009. Pp. 20–1.
4. Кузнецов С.Л., Мухкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. М., 2007. С. 557. [Kuznetsov S.L., Mushkambarov N.N. Histology, cytology and embryology. Moscow, 2007. P. 557. (In Russ.)].
5. Mescher A.L. Junqueira basic histology. 13<sup>th</sup> ed. McGrawHill, 2013. P. 518.

6. Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 40<sup>th</sup> ed. S. Standring (ed.). Churchill Livingstone Elsevier, 2008. Pp. 2347–9.
7. World Health organization classification of tumours. Tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
8. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. T.V. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg (eds.). 10<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015. P. 2848.

9. Standring S. et al. Gray's Anatomy. The anatomical basis of clinical practice. 40<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone Elsevier 2008. Pp. 112–3.
10. Нейроэндокринные опухоли: руководство для врачей. Пер. с англ. под ред. М. Кэплина, Л. Кволса. М.: Практическая медицина, 2011. С. 11; 17–19; 23; 37; 43; 54; 88; 100. [Neuroendocrine tumors: manual for physicians. Transl. from English. Ed. by M. Caplin, L. Kvols. Moscow: Practical medicine, 2011. Pp. 11; 17–19; 23; 37; 43; 54; 88; 100. (In Russ.)].
11. Симоненко В.Б., Дулин П.А., Маканин М.А. Нейроэндокринные опухоли. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 6; 16. [Simonenko V.B., Dulin P.A., Makanin M.A. Neuroendocrine tumors. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. Pp. 6; 16. (In Russ.)].
12. Gardner G.J., Reidy-Lagunes D., Gehrig P.A. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: a society of gynecologic oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011;122(1): 190–8.
13. Surveillance, epidemiology, and end results (SEER), Program 2005 Public-use data (1973–2002). National Cancer Institute, DC-CPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. National Cancer Institute, Bethesda, MD. (Released April 2005, based on the November 2004 submission).
14. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. T.V. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg (eds.). 10<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015. Pp. 3412–3.
15. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors, v. 1.2015.
16. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. et al. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010;39(6):707–12.
17. Coleman N.M., Smith-Zagone M.J., Tanyi J. et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the vagina with Merkel cell carcinoma phenotype. *Am J Surg Pathol* 2006;30(3):405–10.
18. Colleran K.M., Burge M.R., Crooks L.A., Dorin R.I. Small cell carcinoma of the vagina causing Cushing's syndrome by ectopic production and secretion of ACTH: a case report. *Gynecol Oncol* 1997;65(3):526–9.
19. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles and practice of oncology. T.V. DeVita Jr, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg (eds.). 10<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2015. P. 2448.
20. Bhalodia J.N., Kapapura D.V., Parekh M.N. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of vagina: a rare case report. *Pathol Res Int* 2011;2011:306921.
21. Novak J., Escobedo-Morse A., Kelley K. et al. Nicotine effects on proliferation and the bombesin-like peptide autocrine system in human small cell lung carcinoma SHP77 cells in culture. *Lung Cancer* 2000;29: 1–10.
22. Berek J.S., Hacker N.F. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. 6<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer, 2015. P. 789–91.
23. Konecki D.S., Benedum U.M., Gerdes H.H. Huttner W.B. The primary structure of human chromogranin A and pancreastatin. *J Biol Chem* 1987;262:17026–30.
24. Дзеранова Л.К., Парамонов В.М., Пигарова Е.А. Место хромогранина А в современной диагностике нейроэндокринных опухолей. *Фарматека* 2010;15(209):44–8. [Dzeranova L.K., Paramonov V.M., Pigarova E.A. Role of chromogranin A in the modern diagnosis of neuroendocrine tumors. *Pharmateca* 2010;15(209):44–8. (In Russ.)].
25. Nikou G.C., Marinou K., Thomakos P. et al. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with nonfunctioning pancreatic endocrine tumors. *Pancreatology* 2008;8:510–19.
26. Campana D., Nori F., Piscitelli L. et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *J Clin Oncol* 2007;25:967–73.
27. Bajetta E., Ferrari L., Martinetti A. et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999;86: 858–65.
28. Kalkner K.M., Janson E.T., Nilsson S. et al. Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors: comparison between radioligand uptake and tumor markers. *Cancer Res* 1995;55(23 Suppl): 5801s–4s.
29. Алясова А.В. Онкомаркеры. Нижегородский медицинский журнал 2005;(2): 44–9. [Alyasova A.V. Oncomarkers. *Nizhegorodskiy meditsynskiy zhurnal* = *Nizhny Novgorod Medical Journal* 2005;(2):44–9. (In Russ.)].
30. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. М.: Лаб-информ, 1997. 942 с. [Encyclopedia of clinical laboratory tests. Ed. by N.U. Tits. Moscow: Labinform, 1997. 942 p. (In Russ.)].
31. Wu A. Tietz clinical guide to laboratory tests. Saunders, 2006. Pp. 358–9.
32. Bharti A., Ma P.C., Salgia R. Biomarker discovery in lung cancer – promises and challenges of clinical proteomics. *Mass Spectrum Rev* 2007;26(3):451–66.
33. Wiedenmann B., Franke W.W. Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of Mr 38 000 characteristic of presynaptic vesicles *Cell* 1985;41(3): 1017–28.
34. Bouranis L., Sperrin M., Greystoke A. et al. The interaction between prognostic and pharmacodynamic biomarkers. *Br J Cancer* 2013;109(7):1782–5.
35. Khan M.S., Kirkwood A., Tsigani T. et al. Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2013;31(3):365–72.
36. Berek J.S., Hacker N.F. Berek and Hacker's gynecologic oncology. 6<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer, 2015. Pp. 790–3.
37. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed., Springer, 2011. P. 387.
38. National comprehensive cancer network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer, v. 2.2015.
39. Rossi A., Maione P., Palazzolo G. et al. New targeted therapies and small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2008;9(5):271–9.
40. Wårde P., Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10(6):890–5.
41. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C. et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327(23):1618–24.
42. Singh V., Singh H., Leong C. et al. Vaginal small cell carcinoma: case report and review of literature. *N-Y Med J* 2008.

## Анализ результатов хирургического лечения рака шейки матки пациенток фертильного возраста

**В.С. Наврузова**

Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан;  
 Республика Узбекистан, 100174, Ташкент, ул. Фаробий, 383

**Контакты:** Висола Саримбековна Наврузова visola1983@rambler.ru

В мире отмечается повышение заболеваемости раком шейки матки (РШМ) среди женщин молодого возраста, особенно с 29 до 45 лет. Проведенные исследования показали, что у больных, которым была сохранена функция яичников, отмечалось повышение эффективности лечения, а также качества жизни. В последние годы ведутся работы по совершенствованию радикальных методов лечения у женщин молодого возраста с РШМ, большую значимость и использование приобретают операции с сохранением и отведением яичников из поля облучения. Все это направлено на нивелирование отрицательного влияния лучевой терапии, которая может привести к лучевой кастрации и вследствие этого невозможности сохранения репродуктивной функции. В РОНЦ МЗ РУз данной проблемой занимаются уже на протяжении нескольких лет. В данной работе проведен анализ результатов хирургического лечения 204 женщин молодого возраста с РШМ. Возраст пациенток составил от 23 до 45 лет. Экзофитный рост опухоли отмечался у 82 (40,2 %), эндофитный — у 68 (33,3 %) больных; гистологически у 197 (96,6 %) пациенток обнаружена плоскоклеточная форма с ороговеением или без него, у 7 (3,4 %) — аденокарцинома. Всем больным проведены стандартные методы исследования с дополнительным определением уровня половых гормонов (эстрадиола и прогестерона), опухолевого маркера СА-125, кальция и фосфатов в крови. Хирургическое лечение с органосохраняющим компонентом (сохранение и транспозиция яичников) проведено 112 больным основной группы на фоне комбинированной и комплексной терапии. В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 112 (55,1 %) больных, которым в составе комбинированной и комплексной терапии проведено хирургическое лечение с транспозицией яичников; во 2-ю группу — 92 (44,9 %) пациентки, которым транспозиция яичников не проводилась. Каждая из групп была разделена на 3 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли больные со стадией процесса T1b–2aN0M0, которым выполнялась операция + сочетанная лучевая терапия (СЛТ); во 2-ю подгруппу — больные со стадией процесса T2bN0–1M0, которым выполнялась системная полихимиотерапия (ПХТ) + операция + СЛТ; в 3-ю подгруппу — больные со стадией процесса T2bN0–1M0, которым выполнялась эндоартериальная регионарная длительная ПХТ + операция + СЛТ. На этапах динамического мониторинга больных проводилась оценка эффективности лечения, а также изучалось качество жизни, оценку которого проводили в динамике по американской системе MENQOL.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, репродуктивный возраст, плоскоклеточный рак, системная химиотерапия, половые гормоны, транспозиция яичников, эффективность лечения, качество жизни, динамическое наблюдение

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-87-96

### Results of surgical treatment of cervical cancer patients of childbearing age

**V.S. Navruzova**

National Cancer Research center Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan;  
 383 Farobi St., 100174, Tashkent, Republic of Uzbekistan

The world marked increase in the incidence of cervical cancer in young women, especially from 29 to 45 years old. Analysis showed that in patients with preserved ovarian function, not only the effectiveness of the treatment, but also the quality of life. It is associated with the acceleration, earlier puberty and the onset of sexual activity. In recent years more and more widely used radical surgery with preservation of the ovaries and the abduktion of the radiation castration and preservation of reproductive function. In the National Cancer Research Centre of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan analyzed the results of surgical treatment of 204 patients with cervical cancer younger. Age of patients from 23 to 45 years, that is, in the most hard-working, reproductive period. In our study patients met principally with exophytic — 82 (40.2 %) and 68 (33.3 %) endophytic growth cervical tumors. Histological in 197 (96.6 %) patients with squamous cervical cancer patients with 7 (3.4%). Adenocarcinoma of cervical cancer. Handard examination of the patient are further adapted to determine the level of sex hormones (estradiol, progesterone), determination of the tumor marker CA-125 levels of calcium and phosphate in the blood. 112 patients from the main group and the combined complex therapy surgical treatment with organ-component (conservation and ovarian transposition). The first group included 112 (55.1 %) patients, who as part of combination therapy was performed and complex surgical treatment of ovarian transposition. The second group included 92 (44.9%) patients who as part of combination therapy and complex surgery performed without ovarian transposition. Each group was divided into 3 subgroup included patients with stage process T1b–2aN0M0. Which performs the combined radiotherapy. The second subgroups included patients with stage process that runs systemic chemotherapy, surgery, combined radiotherapy. The third group included patients with stage process that runs endoarterial regional prolonged chemotherapy + surgery + combined radiotherapy. In phases of dynamic monitoring of patient evaluated the effectiveness of treatment as well

as studied T2bN0–1M0 the quality of life of a young body. Quality of life of patient in the dynamics of observation was determined by the American system MENQOL.

**Key words:** cervical cancer, reproductive age, squamous cell, system chemotherapy, sex hormones, ovarian transposition, effectiveness of treatment, quality of life, dynamic monitoring

На сегодняшний день рак шейки матки (РШМ) остается наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов. Ежегодно в мире выявляется около 500 тыс. новых случаев РШМ, и каждый год до 300 тыс. женщин умирают от этого заболевания. При этом 75 % заболевших женщин приходится на развивающиеся страны Африки, Латинской Америки и Азии, где РШМ прочно занимает 1-е место в онкологической заболеваемости среди женского населения, и только 25 % – на экономически развитые страны Европы и Северной Америки. Ежегодно в странах Европейского союза диагностируется более 25 тыс. случаев возникновения РШМ и около 12 тыс. смертельных исходов от него [1–5]. В структуре онкологической заболеваемости репродуктивной системы женщин Республики Узбекистан РШМ занимает 2-е место после рака молочной железы и 4-е среди всех онкологических заболеваний [6]. В 2014 г. показатель заболеваемости составил 4,6 на 100 тыс. населения (Канцер-регистр РОНЦ МЗ РУз).

По данным литературы, в последние годы в мире отмечается тенденция повышения заболеваемости РШМ среди женщин молодого возраста, до 30 лет – в наиболее активный репродуктивный период, в связи с чем лечение больных РШМ становится глобальной проблемой и требует индивидуального подхода [2, 3].

Основными методами лечения РШМ являются: хирургический, сочетанная лучевая терапия (СЛТ), химиотерапия, которые применяются как отдельно, так и в различных комбинациях. В запущенных случаях часто приходится прибегать к расширенному хирургическому вмешательству, объем которого напрямую зависит от распространенности опухолевого процесса.

Больные РШМ после радикального лечения в большинстве своем стремятся сохранить прежний образ жизни, социальный статус, а также трудовую активность. Качество жизни – интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Молодым женщинам с РШМ при выполнении радикальной операции целесообразно проводить транспозицию обоих яичников в латеральные каналы брюшной полости, удаляя их из области последующего лучевого воздействия в целях сохранения гормонопродуцирующей функции, учитывая тяжелые последствия возникающего посткастрационного синдрома. Прогрессивное увеличение числа больных РШМ, особенно

в молодом репродуктивном возрасте, диктует необходимость поиска и разработки новых и совершенствования существующих методов лечения. Опыт большинства стран мира показывает необходимость использования органосохраняющих методов лечения у молодых женщин. Также необходимо учитывать тот факт, что данная патология имеет определенные особенности, которые связаны с ее более агрессивным и автономным течением в сравнении с другими гормонозависимыми опухолями и необходимостью проведения радикального лечения. Отличительной особенностью расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников является сохранение придатков матки (яичников и маточных труб) и их сосудисто-нервных связей, расположенных в воронко-тазовой связке [7–9].

### Современные возможности комбинированного и комплексного лечения рака шейки матки

Неуклонный рост запущенности РШМ, а также увеличение заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов хирургического, комбинированного и комплексного лечения данного заболевания. В настоящее время в различных клиниках мира активно проводятся исследования, касающиеся особенностей лечения РШМ в зависимости от стадии заболевания. В связи с более молодым возрастом этих больных по сравнению с другими локализациями гинекологического рака остро стоит вопрос об органосохраняющем лечении. С другой стороны, учитывая автономное и более агрессивное течение заболевания по сравнению с другими гормонозависимыми опухолями, возникает необходимость максимально радикального терапевтического воздействия.

Показания к хирургическому лечению РШМ претерпели значительную эволюцию. Если в начале XX в. это был единственный шанс на излечение, то в 30–60-е годы этот метод в значительной мере уступил свое место лучевой терапии. В последние десятилетия показания к операции вновь стали намного чаще. Это объясняется более ранним выявлением РШМ, что создает реальные возможности применения органосохраняющих и щадящих операций. С другой стороны, у больных с регионарными метастазами возможности излечения лучевыми методами иллюзорны, в то время как применение различных вариантов комбинирован-

ного лечения значительно улучшает прогноз. Если обратиться к истории и этапам лечения РШМ, то можно заметить, что с развитием и внедрением различных методов лучевой терапии хирургический метод отошел на задний план. Но за последние десятилетия показания к проведению хирургических вмешательств при РШМ несколько расширились, т. е. принятие решения о применении того или иного метода лечения зависит от индивидуальных особенностей и состояния процесса в целом. История хирургического лечения инвазивного РШМ насчитывает более 100 лет. Впервые операцию при РШМ предложил австрийский гинеколог Вертгейм в 1902 г., но с тех пор изменились как техника операции, так и показания к ее применению.

В некоторых зарубежных клиниках накоплен опыт такого обширного оперативного вмешательства, как эксцизия органов малого таза (задняя, передняя, тотальная). Однако в настоящее время имеет место тенденция отказа от ультрадикальных операций в связи с их малой эффективностью, неизменно большой послеоперационной летальностью и высокой частотой тяжелых осложнений.

К органосохраняющим операциям при РШМ относятся: конусовидная электроэксцизия, ножевая конизация и ампутация шейки матки, лазерная и ультразвуковая конусовидная эксцизия, радиохирургический метод (сургитрон). При распространенных инвазивных формах применяется расширенная гистерэктомия по методу Вертгейма–Мейгса, критериями радикальности которой являются: одноблочное иссечение тазовой клетчатки с заключенными в ней регионарными лимфатическими узлами, пересечение крестцово-маточных и кардинальных связок непосредственно у стенок таза и удаление матки с придатками и не менее 1/3 влагалищной трубки.

Стандартным хирургическим лечением РШМ IVB1–IIIA стадий принято считать расширенную экстирпацию матки с придатками. При РШМ у больных репродуктивного возраста по возможности необходимо сохранять яичники выведением их за пределы таза (транспозиция яичников) при отсутствии опухолевой сосудистой эмболии и гистологически плоскоклеточном высоко- и умеренно дифференцированном процессе.

В настоящее исследование включены данные обследования и лечения 204 больных РШМ, находившихся на лечении в клинике РОНЦ МЗ РУз в отделении онкогинекологии. Диагноз РШМ устанавливался на основе стандартных методов комплексного обследования с использованием клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследования с последующей морфологической верификацией диагноза.

В зависимости от проводимого лечения больные были распределены на 2 группы: 1-я группа (основ-

ная) – 112 больных, которым в сочетании с комбинированной и комплексной терапией проводилось хирургическое лечение с органосохраняющим компонентом; 2-я группа (контрольная) – 92 больных, которым комбинированная и комплексная терапия проводилась традиционным способом.

Источниками информации служили следующие данные:

- жалобы, анамнестический и объективный статус на момент обследования и лечения, анализ выписок из амбулаторных карт, истории болезни, данные операционного журнала и патоморфологического исследования, архивные данные;
- результаты динамических наблюдений, опроса больных, мониторинга эффективности лечения и качества жизни пациенток, запросы в онкологические диспансеры и кабинеты на местах.

Анализ возрастных особенностей показывает, что за последние 20–25 лет в Республике Узбекистан РШМ все чаще встречается у женщин молодого возраста. По данным ВОЗ, молодым считается возраст от 18 до 45 лет. В наши исследования включены больные именно этой возрастной категории. Пик заболеваемости приходится на возрастной период 31–45 лет. Из 204 больных 63 (30,8 %) – жители города и 141 (69,2 %) – сельской местности. Средний возраст пациенток составил  $36,7 \pm 4,4$  года (табл. 1).

При поступлении больных в стационар тяжесть состояния определялась по 5 критериям:

- 1) общее состояние и жалобы;
- 2) степень выраженности симптомов;
- 3) характеристика первичного опухолевого очага;
- 4) степень распространенности опухолевого процесса;
- 5) характеристика гематологических показателей.

Анализ полученных данных показал, что при первичном обращении с жалобами у всех больных отмечались: общая слабость, утомляемость, водянистые или сукровичные выделения из половых путей, боли внизу живота и в пояснице. В зависимости от длительности первых признаков в той или иной степени были выражены симптомокомплексы, характерные для поражения шейки матки опухолевым процессом. Так, болевой синдром отмечался у 136 (66,7 %) больных,

Таблица 1. Распределение больных РШМ по возрасту

Возраст больных, годы	n	%
23–30	18	8,8
31–40	111	54,5
40–45	75	36,7
Всего	204	100,0

**Таблица 2.** Распределение больных РШМ по форме роста (n = 204)

Форма роста	n	%
Экзофитный рак	82	40,2
Эндофитный рак	68	33,3
Смешанный рак	54	26,5

**Таблица 3.** Распределение больных по гистологическим вариантам РШМ (n = 204)

Вид	G1		G2		G3		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Плоскоклеточный ороговевающий	42	20,6	55	26,9	11	5,4	108	52,9
Плоскоклеточный неороговевающий	23	11,2	47	23,0	19	9,5	89	43,7
Аденокарцинома	3	1,5	3	1,5	1	0,4	7	3,4

по характеру боли были тупые, ноющие, умеренные или схваткообразные; по продолжительности – постоянные, периодические или внезапные; по локализации – внизу живота, в пояснице, в области промежности, при мочеиспускании или во время акта дефекации. Состояние первичного очага и степень распространенности опухолевого процесса оценивали в зависимости от локализации опухоли (передняя губа, задняя губа, экзоцервикс или эндоцервикс, с переходом на соседние органы и ткани или без), ее размеров, формы роста, инфильтрации параметральной клетчатки, метастазирования в регионарные лимфатические узлы.

Экзофитный характер роста опухоли наблюдался в 82 (40,2 %) случаях, эндофитный – в 68 (33,3 %) (табл. 2).

Диагноз морфологически верифицирован у всех 204 (100 %) больных: у 197 (96,6 %) – плоскоклеточный рак с ороговеванием или без, у 7 (3,4 %) – аденокарцинома шейки матки. По гистопатологической дифференцировке опухолевых клеток выделены: G1 – высокая, G2 – умеренная и G3 – низкая степень. Гистологические варианты РШМ у наблюдаемых нами больных представлены в табл. 3.

Распределение больных по классификации TNM представлено в табл. 4.

Сводные данные о проведенных исследованиях больных РШМ по стандартам диагностики приведены в табл. 5.

Учитывая молодой возраст больных, в основной группе помимо стандартных методов диагностики у всех 112 больных в целях изучения функционального

**Таблица 4.** Распределение больных по классификации TNM

Стадия	Основная группа (n = 112)		Контрольная группа (n = 92)		Всего	
	n	%	n	%	n	%
T1bN0M0	5	2,5	2	0,9	7	3,4
T2aN0M0	18	8,8	19	9,1	37	17,9
T2вN0M0	57	27,9	32	15,9	89	43,8
T2вN1M0	11	5,5	17	8,3	28	13,8
T3aN0M0	21	10,2	22	10,9	43	21,1
<i>Всего</i>	<i>112</i>	<i>54,9</i>	<i>92</i>	<i>45,1</i>	<i>204</i>	<i>100,0</i>

**Таблица 5.** Методы обследования больных РШМ (n = 204)

Вид обследования	n	%
Гинекологический осмотр	204	100
Рентгеноскопия грудной клетки	204	100
Клинико-биохимические исследования	204	100
Морфологические исследования	204	100
Ультрасонография	204	100
Доплерография	96	47,1
Компьютерная томография	28	13,7
Кольпоскопия	74	36,2
Консультация колопроктолога с ректороманоскопией	174	85,2
Консультация уролога с цистоскопией	123	60,2
<i>Дополнительно</i>		
Определение уровня половых гормонов (эстрадиол, прогестерон)	112	54,9
Определение уровня опухолевого маркера СА-125	112	54,9
Определение уровня кальция и фосфатов в крови	34	16,6

состояния яичников определяли уровень половых гормонов (эстрадиола, прогестерона) (табл. 6). Для изучения функционального состояния яичников и исключения наличия опухолевого процесса проведены ультразвуковое исследование, ультразвуковая доплерография, компьютерная томография с определением уровня опухолевого маркера СА-125, а также у 34 больных определен уровень кальция и фосфатов в крови.

Таблица 6. Уровень половых гормонов и СА-125 в динамике

Группа	До лечения			После лечения		
	эстрадиол	прогестерон	СА-125	эстрадиол	прогестерон	СА-125
Основная	182,4 ± 18,7	0,91 ± 0,12	5,9 ± 1,2	164,7 ± 29,3	0,82 ± 0,17	6,7 ± 1,8
Контрольная	176,2 ± 21,5	1,03 ± 0,16	11,8 ± 2,8	74,3 ± 8,6	0,06 ± 0,01	6,1 ± 1,7

Таблица 7. Распределение больных РШМ по группам в зависимости от вида лечения

Подгруппы	Вид терапии	Стадия по TNM	1-я группа (операция с транспозицией яичников), n = 112		2-я группа (операция без транспозиции яичников), n = 92	
			n	%	n	%
1-я	Операция + СЛТ	T1b–2aN0M0	23	11,3	21	10,2
2-я	Системная ПХТ + операция + СЛТ	T2b–3aN0–1M0	47	23,2	37	18,1
3-я	Эндоартериальная регионарная длительная ПХТ + операция + СЛТ	T2b–3aN0–1M0	42	20,6	34	16,6

В зависимости от вида комбинированного (хирургическое лечение + СЛТ) и комплексного (неoadъювантная полихимиотерапия (ПХТ) + хирургическое лечение + СЛТ) методов лечения больные распределялись следующим образом (табл. 7).

В 1-ю группу вошли 112 (55,1 %) пациенток, которым в составе комбинированной и комплексной терапии выполнялось хирургическое лечение с транспозицией яичников, во 2-ю группу – 92 (44,9 %) пациентки, которым транспозиции яичников не проводилась.

Каждая из групп была разделена на 3 подгруппы в зависимости от проводимого лечения:

1-я подгруппа – больные РШМ со стадией T1b–2aN0M0, которым выполнялись операция + СЛТ;

2-я подгруппа – больные РШМ со стадией T2bN0–1M0, которым выполнялись системная ПХТ + операция + СЛТ;

3-я подгруппа – больные РШМ T2bN0–1M0, которым выполнялись эндоартериальная регионарная длительная ПХТ + операция + СЛТ.

### Методика проведения эндоартериальной регионарной длительной полихимиотерапии

Под местной анестезией по методике Сельдингера производилась катетеризация бедренной артерии катетером «кобра» размером 5F. Затем катетер под рентгенологическим контролем продвигали до уровня бифуркации аорты. Проводилась ангиография подвздошных артерий. В дальнейшем катетер проводился через бифуркацию во внутреннюю подвздошную артерию. Сторона катетеризации устанавливалась в зави-

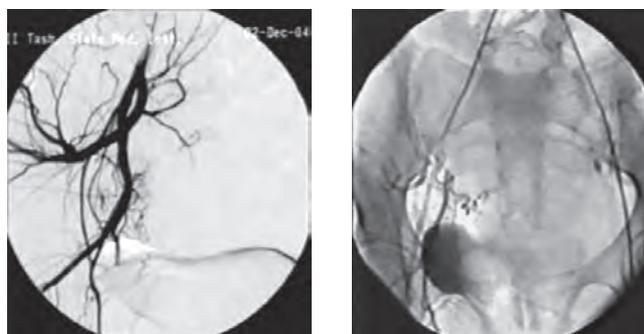


Рис. 1. Катетеризация внутренней подвздошной артерии слева

симости от выраженности параметральных инфильтратов, по показателям доплерографии (наибольшей стороны кровоснабжения). Проксимальный конец катетера подвели к передним ветвям внутренней подвздошной артерии. Контрастированием определяли маточную артерию. Катетер оставляли в этой зоне (рис. 1), фиксировали к коже бедра шелковой нитью (для предотвращения смещения и выхода катетера из сосуда).

Для введения лекарственных веществ нами использован дозатор ДШВ-1 (Россия), который подключался к дистальному концу катетера при помощи специальной системы.

Химиотерапия проводилась по схеме: метотрексат в суммарной очаговой дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в течение первых 12 ч; 5-фторурацил 1000 мг/м<sup>2</sup> в течение следующих 12 ч; цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в течение следующих 48 ч. Общая продолжительность введения химиопрепаратов составила 72 ч непрерывно. Больные в течение 3 сут соблюдали постельный режим, при этом вставать

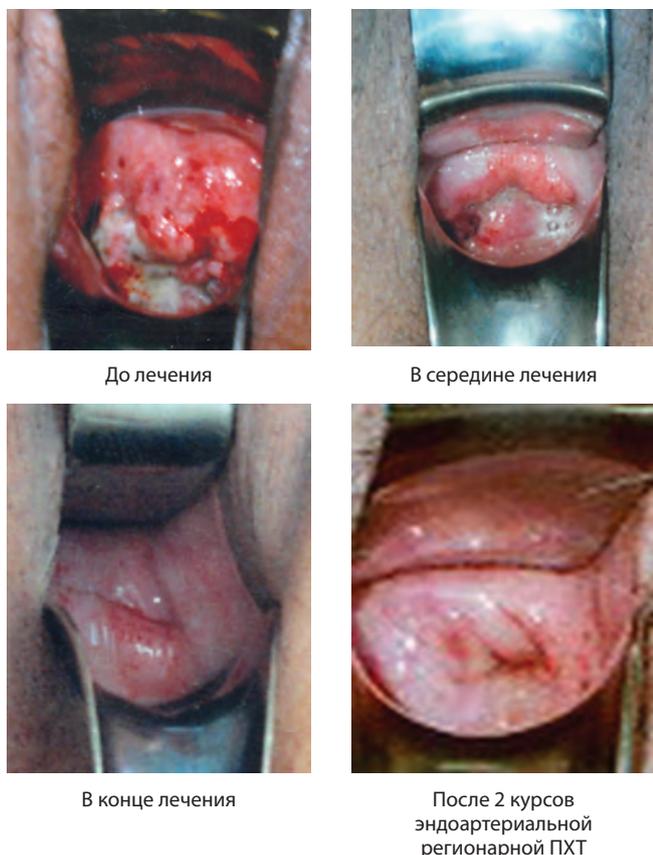


Рис. 2. Динамический контроль опухолевого процесса на этапах неoadъювантной эндоартериальной химиотерапии

или принимать положение, сгибающее эндоваскулярный катетер, не разрешалось. Для предупреждения тромбирования катетера в течение суток больным под контролем времени свертываемости вводился гепарин 5000 ЕД по 1 мл. При превышении времени свертывания более 5 мин от введения гепарина воздерживались. После окончания введения всей дозы химиопрепаратов для предупреждения кровотечения из постпункционного отверстия и развития гематомы удаление катетера осуществлялось сдавлением области пункции. После удаления катетера в течение 10–15 мин осуществлялась механическая компрессия, после чего накладывали давящую асептическую повязку и в течение 12 ч больные находились в положении лежа.

На рис. 2 представлена динамика лечения больной Ш., 43 года; клинический диагноз: рак шейки матки T2bN0M0. Экзоэндофитная форма. Шеечно-параметральный вариант.

### Методика хирургического лечения больных раком шейки матки с транспозицией яичников

Отличительной особенностью расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников является сохранение придатков матки (яичника и маточной трубы) и их сосудисто-нервных связей, расположенных в воронко-тазовой связке. Существует несколько вариантов транс-

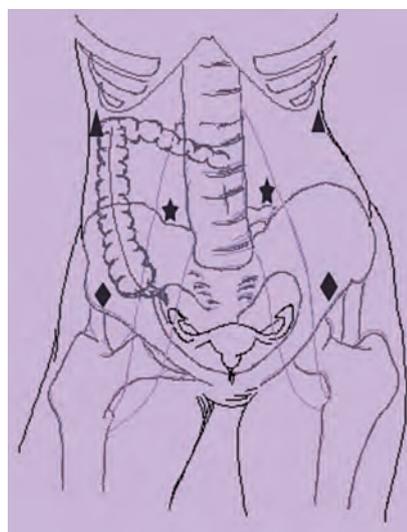


Рис. 3. Схематическое изображение вариантов транспозиции сохраненного яичника

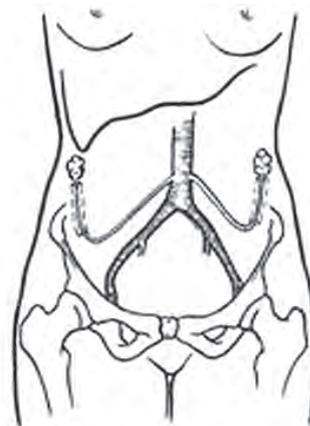


Рис. 4. Схема сохранения и латеральной транспозиции яичников на верхний этаж брюшной полости

позиции яичников: в область крыла подвздошных костей, на заднюю стенку таза, по обе стороны от позвоночного столба, в верхний этаж брюшной полости и др. (рис. 3).

Самым оптимальным вариантом является транспозиция яичников в верхний этаж брюшной полости. При этом варианте яичники на питающей ножке перемещаются в верхний этаж брюшной полости, т. е. выводятся из зоны послеоперационного облучения для предупреждения лучевой кастрации (рис. 4).

Важным аспектом при выполнении транспозиции является забрюшинное проведение сосудисто-нервного пучка и расположение самих придатков в брюшной полости, создающее благоприятные условия для их нормального функционирования.

Транспозиция осуществляется в несколько этапов:

- производится выделение по протяжению сосудистой ножки яичника и маточной трубы длиной 10–12 см, в зависимости от анатомических особенностей пациентки ее длина может быть изменена;



Рис. 5. Транспозиция яичника без маточной трубы

- верхний и нижний полюсы яичников маркируются танталовыми скрепками, фиксация которых производится отдельными шелковыми лигатурами, в результате чего появляется возможность легко визуализировать их на обзорной рентгенограмме брюшной полости;
- тупым и острым путем осуществляется формирование правого и левого латеральных каналов с верхней и нижней апертурами;
- с помощью зажима придатки проводятся через забрюшинные латеральные каналы и выводятся в брюшную полость через верхнюю апертуру;
- необходим тщательный контроль за сосудистой ножкой для исключения ее ротации, перегиба, чрезмерного натяжения и сдавления, что является недопустимым и может привести к ишемии и некрозу яичника в результате нарушения кровоснабжения;
- фиксация придатков производится отдельными шелковыми лигатурами к латеральным отделам брюшной стенки в области подреберья, чем достигается выведение яичников из зоны возможного облучения в послеоперационном периоде (рис. 5);
- при проведении топографии их местоположение определяется на обзорной рентгенограмме брюшной полости.

Данная последовательность хирургических манипуляций обеспечивает сохранность яичников и их сосудистых ножек.

Далее осуществляется основной этап – расширенная экстирпация матки, включающая в себя ее удаление с верхней третью влагалища и паракольпальной клетчаткой, а также двустороннюю подвздошно-обтураторную лимфаденэктомию (рис. 6).

После удаления препарата в операционной ране четко визуализируются основные анатомические структуры: сосудисто-нервные пучки (общая, наружная и внутренняя подвздошная артерия и вена), мочеточники, запирающие нервы, культя влагалища, мочевого пузыря и прямая кишка (рис. 7). Петли тонкого кишечника фиксированы в верхнем этаже брюшной полости.

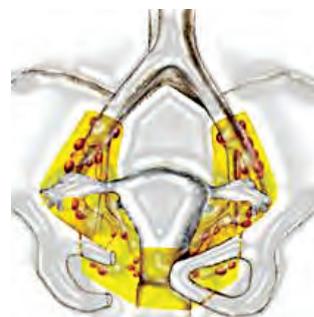


Рис. 6. Схематическое изображение объема радикальной лимфодиссекции при расширенной экстирпации матки

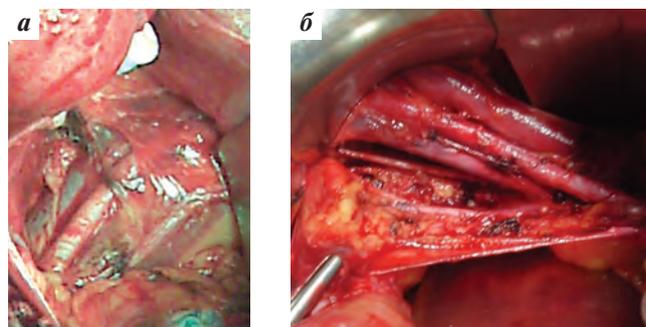


Рис. 7. Лимфодиссекция лимфоузлов: по ходу наружных подвздошных сосудов (а), внутренних подвздошных сосудов (б)

После восстановления целостности тазовой брюшины, отделяющей органы брюшной полости от органов малого таза, и анатомического положения петель кишечника осуществляется дополнительный визуальный контроль расположения придатков.

### Особенности лучевой терапии после транспозиции яичников

В данном исследовании больным проведена двухэтапная СЛТ, включающая дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) и внутриволостную брахитерапию. ДТГТ проводили на аппарате Theratron или АГАТ-Р расщепленным курсом с разовой очаговой дозой 2 Гр до суточной очаговой дозы 50 Гр, 5 раз в неделю. Брахитерапию проводили на аппарате Гаммамед с разовой очаговой дозой 5 Гр до суточной очаговой дозы 45–55 Гр, через день. Предлучевая подготовка включала рентгенотопологию органов малого таза. Выполнялись снимки в прямой и боковой проекциях, составлялась индивидуальная топометрическая карта с дозиметрическим планированием.

Всем больным проводилась консервативная терапия сопутствующих заболеваний после консультации специалистов (терапевта, кардиолога, эндокринолога, невролога), которая продолжалась на протяжении всего курса лучевой терапии.

С учетом модификации оперативного вмешательства (транспозиция яичников) послеоперационная лучевая терапия приобретает некоторые особенности,



**Рис. 8.** Патоморфоз опухоли. IV стадия. Отек стромы, расширение капилляров, гиперхроматоз ядер, гибель клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 10, об. 40

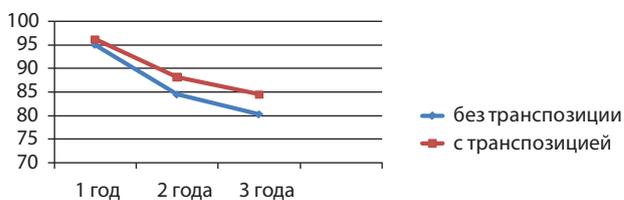
т. е. перемещенные яичники выводятся из полей облучения. При этом эффективность лечебного процесса не снижается в связи с уменьшением полей или редукцией дозы.

Известно, что для лучевой кастрации достаточной является доза в 15–18 Гр. Однако даже проведение «высокой» транспозиции яичников и их экранирование не позволяют полностью избавиться гонады от лучевой нагрузки, которая варьирует в зависимости от уровня фиксации придатков и в ряде случаев превышает толерантную дозу, приводя к выключению функций яичника. Так, если яичник фиксирован ниже крыла подвздошной кости, получаемая доза дистанционного облучения составляет 25–35 Гр вместо 1,5–5 Гр при «высокой» фиксации.

### Результаты комбинированного и комплексного лечения

Оценка ближайших результатов лечения проводилась на 3 этапах: в процессе проведения неoadъювантной химиотерапии, непосредственно после операции и после лучевой терапии.

Для оценки побочных эффектов системной и эндоартериальной химиотерапии проводилось система-



**Рис. 9.** Общая выживаемость (%)

тическое (не менее 1 раза в неделю) обследование больных, которое включало общий анализ крови, мочи, биохимические исследования для определения функционального состояния печени и почек. По показаниям проводили электрокардиографию и рентгенологическое исследование легких.

Эффективность лечения оценивали по: 1) степени токсичности химиотерапии по шкале Common Toxicity Criteria NCIC; 2) общему состоянию больного (Performance status) по шкале Карновского (активность в %) и ECOG (ВОЗ) по балльной системе.

В послеоперационном периоде изучали эффективность проводимой терапии по данным патоморфологического анализа послеоперационного материала (рис. 8).

Основными клиническими критериями эффективности противоопухолевого лечения остаются непосредственный объективный результат, развитие побочных реакций, рецидивы и сроки их развития, выживаемость больных в течение 3 лет наблюдения (табл. 8).

Анализ общей выживаемости исследуемой группы больных показал, что эффективность лечения различна. Так, в основной группе она выше, чем в контрольной. Выживаемость в группе больных с проведением транспозиции в течение 1 года с момента проведения радикального лечения составляла одинаково значимые показатели – 94–95 %, но имелись различия при сравнении 3-летней выживаемости, которая в основной группе составила 84,3 %, а в контрольной – 80,2 % (рис. 9).

В послеоперационном периоде у больных наблюдались следующие осложнения: у 1,5 % – киста

**Таблица 8.** Выживаемость больных в зависимости от стадии (%)

Стадия	Основная группа (n = 112)			Контрольная группа (n = 92)		
	1 год	2 года	3 года	1 год	2 года	3 года
T2aN0M0	100	97,1	94,2	95,2	84,1	80,2
T2bN0M0	98,5	95,5	92,5	94,5	83,5	72,5
T2bN1M0	96,7	89,2	81,3	90,7	80,2	71,3
T3aN0M0	96	76	72	89,3	75,0	69,1
T3aN1M0	86	71,5	67,5	82,0	74,5	64,5

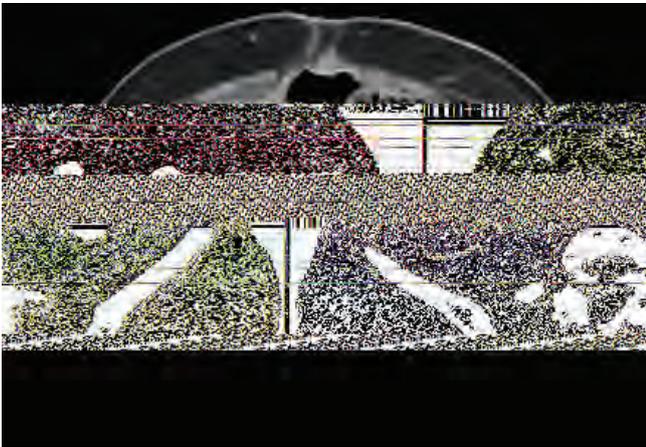


Рис. 10. Компьютерная томография брюшной полости: киста яичника через год после транспозиции



Рис. 11. Лимфатические кисты подвздошной полости после лимфодиссекции



Рис. 12. Осложнения, наблюдаемые после операций

транспозированного яичника (рис. 10), которая после проведения консервативной терапии полностью рассосалась.

У 11,4 % больных во время динамического мониторинга были выявлены односторонние и/или двусторонние лимфатические кисты (рис. 11), которые также подвергались консервативной терапии или малоинвазивной хирургической коррекции, под контролем ультразвукового исследования выполнялась аспирация содержимого лимфокисты и введение антибиотиков в полость.

У 0,8 % больных в восстановительном периоде выявлено нагноение послеоперационной раны с проведением консервативной терапии (рис. 12).

Изучение качества жизни является сравнительно новой областью клинических исследований, однако оно привлекает к себе все большее внимание при изучении онкологических заболеваний и может служить основным критерием клинической эффективности. Качество жизни считают одним из ключевых параметров при изучении конечных результатов лечения.

Качество жизни пациентов в динамике проведения наблюдения определяли по американской системе MENQOL.

Динамическое наблюдение и мониторинг за больными проводили с полным обследованием каждые 3 мес в первый год после окончания лечения, в последующем – каждые 6 мес. Сроки наблюдения составили более 3 лет.

## Выводы

Технология функционально-щадящего лечения РШМ у женщин репродуктивного возраста является новым подходом без ущерба для результатов терапии онкологических больных.

Сохранение функциональной активности яичников у молодых пациенток с благоприятными факторами прогноза (ранняя стадия, высокая дифференциация опухоли, отсутствие поражения яичников, яичники с сохраненной функцией) позволит избежать появления нарушений, развивающихся в различные сроки после удаления гонад.

Данные проведенных исследований свидетельствуют о возможности сохранения матки и яичников

Таблица 9. Оценка качества жизни по шкале MENQOL

Показатель	До лечения		После лечения		После 1 года	
	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа	основная группа	контрольная группа
Вазомоторные симптомы	2,65 ± 0,5	2,35 ± 0,4	3,32 ± 1,1	8,92 ± 2,3	2,50 ± 0,42	9,67 ± 2,8
Психоэмоциональное состояние	4,52 ± 1,2	4,43 ± 1,5	5,12 ± 1,6	25,51 ± 6,8	5,63 ± 1,4	28,15 ± 5,5
Физическое состояние	7,82 ± 2,3	7,32 ± 2,2	6,35 ± 2,2	21,93 ± 5,7	10,14 ± 2,4	24,12 ± 4,7
Сексуальная сфера	2,35 ± 0,56	2,51 ± 0,6	3,42 ± 0,8	8,17 ± 2,4	3,55 ± 0,6	9,16 ± 3,3

у пациенток репродуктивного возраста при тщательном до- и интраоперационном обследовании.

Анализ полученных данных (за 3 года) показал, что органосохраняющий объем оперативного вмешательства улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения.

В целом реализация органосохраняющих и функционально-щадящих подходов в лечении онкогинекологических больных является актуальным и перспективным научным направлением, позволяющим не только излечить пациентку, но и сохранить основные функции женского организма, значительно улучшая качество жизни, сокращая сроки соци-

альной и психологической реабилитации, а иногда и возможности к выполнению репродуктивной функции.

Несмотря на столь серьезную патологию, у больных РШМ по возможности необходимо стремиться сохранить качество жизни, социальный статус и трудовую активность у женщин молодого возраста, а также возможность сохранения репродуктивной функции. В связи с этим проведение транспозиции яичников в латеральные каналы брюшной полости, их удаление из области последующего лучевого воздействия в целях сохранения их гормональной функции является целесообразным и выполнимым.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;21(2):87–117. [Axel E.M., Davydov M.I. Mortality of the population of Russia and CIS countries, caused by malignant tumors in 2008. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin ROSC RAMS 2010;21(2):87–117. (In Russ.)].
2. Наврузова В.С., Наврузова Р.С. Лечение рака шейки матки у женщин молодого возраста. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 2012;2:35–6. [Navruzova V.S., Navruzova R.S. Cervical cancer treatment at young women. Novosti dermatovenerologii i reproduktivnogo zdorovya = Dermatovenerology and Reproductive Health News 2012;2:35–6. (In Russ.)].
3. Arbyn M., Anttila A., Jordan J. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition-summary document. Ann Oncol 2010;21(3):448–58.
4. Beneditti-Paniti P., Bellati F., Mancini N. et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected stage IVA cervical cancer. Ann Surg Oncol 2007;14(9):2643–8.
5. Clinical gynaecologic oncology. P.J. DiSaia, W.T. Creasman (eds.). 7<sup>th</sup> ed. Mosby Elsevier, 2007. 812 p.
6. Наврузов С.Н., Гафур-Ахунов М.А., Алиева Д.А. Перспективы развития и совершенствование онкологической службы в Узбекистане. Проблемы онкологии 2002;(2):3–8. [Navruzov S.N., Gafur-Akhunov M.A., Alieva D.A. Development prospects and modernization of the oncology service in Uzbekistan. Problemy onkologii = Problems of oncology 2002;(2):3–8. (In Russ.)].
7. Юлдашева Н.Ш., Наврузова В.С., Ахмедов О.М. и др. Определение роли места биопсии при патологических изменениях шейки матки. II Конгресс онкологов Узбекистана. 6–7 октября 2011 г. Ташкент, 2011. С. 272. [Yuldasheva N.S., Navruzova V.S., Ahmedov O.M. et al. Determination of the role and place of biopsy at cervical abnormalities. II Congress of oncologists of Uzbekistan. 6–7 October 2011. Tashkent, 2011. P. 272. (In Russ.)].
8. Randall-Whitis L., Monk B.J., Han E.S. et al. Markers of angiogenesis in cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 2009;112(3):583–9.
9. Zhuo S., Zheng L., Chen J. et al. Depth-cumulated epithelial redox ratio and stromal collagen quantity as quantitative intrinsic indicators for differentiating normal, inflammatory, and dysplastic epithelial tissues. Appl Phys Lett 2010;97(17):173701–3.

## 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 желательное **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.**



## 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 ОНКОМАМОЛОГОВ (ROOM)

(VI мероприятие ROOM)



12 июня 2015

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



## II ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАМОЛОГОВ (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»

