

4, 7
'15

ТОМ 11

ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

Современная
реконструктивная хирургия
при раке молочной железы

Атипичные гиперплазии
молочных желез

Перспективы лекарственной
терапии HER-2-позитивного
рака молочной железы

Современные
возможности лечения
платинорезистентного
рака яичников

Келикс® высокоэффективен в терапии рецидивов рака яичников:

- БПИ < 6 мес: В ограниченном выборе лекарственных препаратов для терапии платинорезистентных форм рака яичников **Келикс®** занимает прочные позиции¹⁻³;
- БПИ > 6 мес: **Келикс® + Карбоплатин** достоверно увеличивает медиану БПВ по сравнению со схемой Паклитаксел + Карбоплатин^{4,5};
- БПИ 6-12 мес: **Келикс® + Йонделис®** максимально эффективная комбинация у частично платиночувствительных пациенток⁶.

Для Келикс® не определено максимальной кумулятивной дозы⁷.

БПИ – бесплатиновый интервал.

КЕЛИКС®

Создан для эффективности, Усовершенствован для безопасности

Источники литературы:

- Alan N. Gordon et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer: Gynecologic Oncology, 95, 2004.
- Gabriella Ferrandina et al. Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Progressive or Recurrent Ovarian Cancer: Journal of Clinical Oncology, 6, 2008.
- Lawrie T.A. et al. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer (Review: The Cochrane Library, Issue 7, 2013).
- Eric Pujade-Lauraine et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse: Journal of Clinical Oncology, 20, 2010.
- Sven Mahner et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in very platinum-sensitive ovarian cancer patients: Results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial: European Journal of Cancer, 2014.
- Carolyn N. Krasner et al. Patient-reported outcomes in relapsed ovarian cancer: Results from a randomized Phase III study of trabectedin with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus PLD Alone: Gynecologic Oncology, 127, 2012.
- E. Andreopoulou et al. Experience with long-term maintenance in responding patients with recurrent epithelial ovarian cancer: Annals of Oncology, 2007

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЕЛИКС® (CASYLUX®)

Регистрационный номер: П N015921/01
Торговое название препарата – Келикс®

МНН – доксорубицин (doxorubicin).

Лекарственная форма – концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – антибиотик.

Показания к применению:

- Метастатический рак молочной железы при наличии показаний к терапии антрациклинами, в том числе в случае повышенного риска кардиологических осложнений и при неэффективности терапии таксанами;
- Распространенный рак яичников при неэффективности первой линии химиотерапии препаратами платины;
- Прогрессирующая интестинальная миелома (в комбинации с бортезомибом) у пациентов, получивших, по крайней мере, одну линию химиотерапии и перенесших трансплантацию костного мозга (ТКМ), или не являющихся кандидатами на ТКМ;
- СПИД-ассоциированная саркома Капоши у пациентов с низким уровнем CD4 (<200 CD4 лимфоц/мм³) и обширными поражениями кожи и слизистых оболочек или висцеральных органов, кроме саркомы Капоши, поддающейся местному лечению или системному лечению интерфероном альфа. Препарат Келикс® можно применять в качестве первой или второй линии химиотерапии у пациентов со СПИД-ассоциированной саркомой Капоши, нечувствительных к таким препаратам, как аллопуринол, барбитураты, блендин и стандартный доксорубицин (или другим антрациклинам).

Побочные действия: фарингит, фолликулит, кандидоз слизистой оболочки полости рта, опоясывающий лишай, грибковые инфекции, лихорадочные высыпания на коже (не герпетические), инфекции верхних дыхательных путей, лейкопения, анемия, нейтропения, тромбоцитопения, тромбоцитоз, парестезия, периферическая нейропатия, приливы, слезотечение, затуманенное зрение, желудочковая аритмия, одышка, носовое кровотечение, изъязвление слизистой оболочки полости рта, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, боль

в ротовой полости, эритема, сухость кожи, нарушение пигментации, зуд, изменение окраски кожи, буллезная сыпь, дерматит, эритематозная сыпь, поражения ногтей, чешуйчатая кожа, судороги ног, боль в костях, мышечная боль, боль в молочной железе, слабость, лихорадка, боль, снижение массы тела, отек, отек в области ног; гипохромная анемия, эзофагит, гастрит, метеоризм, гингивит, извращение вкуса, везикулобуллезная сыпь, зуд, эксфолиативный дерматит, кожные нарушения, макулопапулярная сыпь, потливость, угри, кожные язвы, тревога, депрессия, конъюнктивит, боль в спине, миалгия, снижение массы тела, гиперкальциемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипонатриемия, анорексия, тошнота, рвота, стоматит, алоpecia, ладонно-подушечный синдром, сыпь. Часто: эритема, сухость кожи, нарушение пигментации, зуд, изменение окраски кожи, утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек, сонливость, ортостатическая гипотензия, флебит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата;
- детский возраст до 18 лет;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- Саркома Капоши, поддающаяся местному лечению или системному лечению интерфероном альфа.

С осторожностью:

- недостаточное кровообращение;
- предшествующее применение других антрациклинов;
- одновременное применение с препаратами, обладающими цитотоксическим (особенно миелотоксическим) эффектом;
- угнетение костномозгового кроветворения, паразитарные и инфекционные заболевания вирусной, грибковой или бактериальной, печеночная недостаточность;
- сахарный диабет.

Форма выпуска:

- Концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл. По 20 мг/10 мл или по 50 мг/25 мл во флаконах. По 1 или по 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения:

- При температуре 2-8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

- 20 месяцев. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска:

- По рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и организация, принимающая претензии:

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2.
Тел.: (495) 755-83-57
Факс: (495) 755-83-58

По всем вопросам обращаться:

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17/2,
Янссен, фармацевтическое подразделение
ООО «Джонсон & Джонсон», Россия
Тел.: +7 (495) 755 8357
Факс: +7 (495) 755 8358
или звоните на бесплатный номер для России:
8-800-700-88-10
<http://www.jnj.ru>

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson



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



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

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 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Высокая 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) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Российского общества онкомаммологов, Московского городского научного общества онкологов, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Общества онколог-химиотерапевтов (RUSSCO), Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы (Москва, Россия)

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

4^{ТОМ 11}
15

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
www.abvpress.ru

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

Заведующая редакцией
Е.А. Иванова

Корректор В.Е. Ефремова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
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)

Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Том 11. № 4. 1–86

© 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

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 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (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 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

Палтеев 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 РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последилового образования» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Семиглазов Владимир Федорович — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, 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 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Тупицын Николай Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Ратиани Мурман Семенович — доктор медицины, заведующий отделением онкохирургии ООО «Даугавпилсская региональная больница» (Рига, Латвия)

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

ГИНЕКОЛОГИЯ**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

Козаченко Владимир Павлович — д.м.н., профессор, действительный член РАЕН, онкогинеколог отделения гинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (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 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (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 радиохимирии и внутриматочных 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 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, лауреат премии Совета министров СССР (Москва, Россия)

Хохлова Светлана Викторовна — д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (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)

Рягсен 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 РАН, заслуженный врач РФ, руководитель отделения онкогинекологии ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», член Американской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (Москва, Россия)

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

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

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

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ФОРУМ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM)
В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ



Соотношение хирургического и системного
лечения рака молочной железы
VIII мероприятие ROOM



III ЕЖЕГОДНЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ

РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM).
ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ СИСТЕМНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
(научно-исследовательская работа ROOM)

IX МЕРОПРИЯТИЕ ROOM

Россия, Казань,
проспект Ф. Амирхана, 1,
отель «Казанская Ривьера»

8
апреля
2016

www.breastcancersociety.ru



12 июня 2016 г.

Франция, Антиб, 770 Chemin de la Garoupe,
отель «Cap d'Antibes Garoupe» –
сеть «Relais & Chateaux»

III ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ОНКОМАММОЛОГОВ (ROOM) ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



X Юбилейное
мероприятие ROOM

8–10 сентября, 2016 г.
Россия, Сочи, ул. Орджоникидзе, 17, отель «Hyatt Regency Sochi»

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

OF 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

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

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

4^{Vol. 11}
15

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
or e-mail: redactor@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the private box 35,
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: 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

Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru
The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (ИИИ No. ФЦ 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)

Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2015.
Volume 11. No 4. 1–86

© PH "ABV-Press", 2015

Pressa Rossii catalogue index:
42166

Printed at the Tver
Printing Factory

3,000 copies

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)

Portnoy 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, 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, N.I. 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, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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

- Adamyany Leyla V.** — MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific Affairs, V.I. Kulakov Federal Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Honoured Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- Ashrafyan Levon A.** — MD, PhD, Professor, Head of the Division of Oncologic Gynecology, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (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)

FOREIH 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 Ya.** — 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

И.В. Высоцкая, В.П. Летагин

Атипичные гиперплазии молочной железы10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Р.В. Любота

Применение метформина в лечении рака молочной железы у больных с метаболическим синдромом18

ЛЕЧЕНИЕ

А.Х. Исмаилов, А.Р. Хамитов, А.С. Ванесян

Современная картина реконструктивной хирургии при раке молочной железы25

А.Д. Зикиряходжаев, Э.К. Сарибекян, Е.А. Рассказова

Торакоспинальный лоскут для реконструкции молочной железы при раке35

И.Ф. Камалетдинов, А.Х. Исмаилов

Значение инфрамаммарной складки для реконструкции молочной железы и методы ее восстановления (обзор литературы)39

Г.А. Дашян, В.Ф. Семиглазов, П.В. Криворотько, Р.М. Палтуев, Э.Э. Топузов,

Т.Ю. Семиглазова, Е.К. Жильцова, Р.В. Донских, Т.Т. Табагуа, В.С. Аполлонова

Новые перспективы применения препарата Кадсила® при раке молочной железы46

Резолюция по итогам совещания экспертов на тему «Современная анти-HER-2-терапия

рака молочной железы. Организационные аспекты обеспечения больных»54

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

В.Г. Беспалов, М.Л. Травина

Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы)58

ГИНЕКОЛОГИЯ

ДИАГНОСТИКА

Ю.Ю. Уханова, Л.В. Дикарёва, Е.Г. Шварёв, А.К. Аюпова

Комплексный подход к диагностике миомы матки и оценке темпов ее роста71

Е.Г. Шварёв, Л.В. Дикарёва, Д.Л. Оводенко, А.К. Аюпова, Г.Е. Шварёв

Маркеры эндометриальных биологических жидкостей в диагностике опухолей придатков матки.76

ЛЕЧЕНИЕ

И.А. Покатаев, А.С. Тюляндина, Л.В. Читиа, С.А. Тюляндин

Продолжительный эффект пегилированного липосомального доксорубина при платинорезистентном рецидиве рака яичников (клинический случай)81

MAMMOLOGY

TOPICAL ISSUE

- I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin*
Atypical hyperplasias of the breast10

ORIGINAL REPORTS

- R.V. Lyubota*
Metformin in the treatment of breast cancer among patients with metabolic syndrome18

TREATMENT

- A.Kh. Ismagilov, A.R. Khamitov, A.S. Vanesyan*
The current pattern of reconstructive surgery for breast cancer26
- A.D. Zikiryakhodzhayev, E.K. Saribekyan, E.A. Rasskazova*
Thoraco-epigastric flap for breast reconstruction in cancer35
- I.F. Kamaletdinov, A.Kh. Ismagilov*
Significance of the inframammary crease for reconstruction of the breast and methods for its restoration
(a review of literature)39
- G.A. Dashyan, V.F. Semiglazov, P.V. Krivorotko, R.M. Paltuev, E.E. Topuzov,
T.Yu. Semiglazova, E.K. Zhiltsova, R.V. Donskikh, T.T. Tabagua, V.S. Apollonova*
New prospects in the use of Kadcyla® in breast cancer46
- Resolution on the results of the Expert Meeting “Current anti-HER-2-therapy for breast cancer.
Organizational aspects of the provision of patients”54

BENIGN BREAST DISEASES

- V.G. Bespalov, M.L. Travina*
Fibrocystic disease and breast cancer risk (a review of literature)58

GYNECOLOGY

DIAGNOSIS

- Yu.Yu. Ukhanova, L.V. Dikaryova, E.G. Shvaryov, A.K. Ayupova*
An integrated approach to the diagnosis and evaluation of uterine myoma in growth rates71
- E.G. Shvaryov, L.V. Dikaryova, D.L. Ovodenko, A.K. Ayupova, G.E. Shvaryov*
Markers of endometrial biological fluids in the diagnosis of uterine adnexal tumors76

TREATMENT

- I.A. Pokataev, A.S. Tyulyandina, L.V. Chitia, S.A. Tyulyandin*
Long-term effect of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-resistant ovarian cancer:
a clinical case81

Атипичные гиперплазии молочной железы

И.В. Высоцкая¹, В.П. Лetyагин²

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

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

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

В статье описаны различные варианты атипичной гиперплазии молочных желез. Представлен анализ многочисленных работ, в которых описывается оценка атипичной протоковой и дольковой гиперплазии как фактора риска развития рака молочной железы. Аналогичный анализ проведен и в когорте женщин с отягощенной наследственностью. Рассматриваются современные возможности визуальной, цитологической, морфологической и молекулярно-биологической диагностики атипичных гиперплазий. Приведены современные рекомендации по лечебной тактике и мониторингу за лечеными пациентками. Рассматривается роль и место различных вариантов химиопрофилактики для данной категории больных. Определяется возможность и целесообразность превентивной хирургии, особенно для когорты женщин с генетической отягощенностью.

Ключевые слова: атипичные гиперплазии молочной железы, протоковая гиперплазия, дольковая гиперплазия, рак молочной железы, высокомолекулярные цитокератины, иммуногистохимия, E-кадгерин, профилактическая мастэктомия, химиопрофилактика

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-4-10-17

Atypical hyperplasias of the breast

I. V. Vysotskaya¹, V. P. Letyagin²

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

²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The paper describes different types of atypical hyperplasia of the breast. It analyzes numerous works dealing with the evaluation of atypical ductal and lobular hyperplasias as a risk factor for breast cancer. The similar analysis has been also carried out in a cohort of women with a family history. The current capabilities of visual, cytological, morphological, and molecular biological diagnosis of atypical hyperplasias are considered. Modern-day guidelines for the treatment policy and monitoring of treated patients are given. The role and place of different chemoprevention options for this cohort of patients are considered. Whether preventive surgery may and should be performed particularly in a cohort of women with a family history is determined.

Key words: atypical hyperplasias of the breast, ductal hyperplasia, lobular hyperplasia, breast cancer, high molecular weight cytokeratins, immunohistochemistry, E-cadherin, preventive mastectomy, chemoprevention

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди общего числа пациенток, имеющих впервые выявленный рак молочной железы (РМЖ), женщины в возрасте до 40 лет составляют более 15 %. При этом среди умерших от данной патологии примерно 30 % были в возрасте до 45 лет. По информации Национального института рака (США), каждая 8-я женщина становится жертвой РМЖ.

Аналогичная статистика наблюдается и в нашей стране: в 2010 г. выявлено 516874 новых случая злокачественных образований, из которых 54 % составили женщины. Причиной смерти российских женщин в возрасте 45–50 лет в большинстве случаев является РМЖ, от которого в среднем погибает 1 женщина в час.

Подобные неутешительные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения как проблемы

в целом, так и более пристального внимания к тем заболеваниям, которые с высокой достоверностью увеличивают риск возникновения РМЖ.

В связи с этим, несомненно, актуальной остается углубленная оценка значения фоновых процессов для возникновения злокачественной патологии.

В табл. 1, 2 представлены относительный риск и основные факторы риска, влияющие на развитие РМЖ, которые далеко не равнозначны. Из них чрезвычайно интересным является состояние, которое, как правило, определяется не клиницистом или специалистом по визуализации, а цитологом или патоморфологом. Речь идет об атипичной гиперплазии молочной железы.

До настоящего времени риск развития РМЖ у женщин, страдающих атипичной гиперплазией молочной

Таблица 1. Факторы риска развития РМЖ

Не повышают риск	Несколько повышают риск (в 1,5–2 раза)	Умеренно повышают риск (в 4–5 раз)	Значительно повышают риск (в 8–10 раз)
Аденоз (гиперплазия железистой ткани), расширение протоков, простая фибroadенома, фиброз, легкая гиперплазия, мастит, перипротоковый мастит, простые кисты	Сложная фибroadенома, умеренная или сложная гиперплазия, папилломы, склерозирующий аденоз	Атипичная протоковая гиперплазия, атипичная дольковая гиперплазия	Протоковая карцинома <i>in situ</i> , дольковая карцинома <i>in situ</i>

Таблица 2. Относительный риск заболеваемости РМЖ

Относительный риск		
> 4,0	2,1–4,0	< 2,1
Возраст старше 65 лет, наследуемые мутации, 2 и более родственников первой степени родства с ранним возникновением РМЖ, плотные молочные железы в постменопаузе	Один родственник первой степени родства с ранним возникновением РМЖ, атипичная гиперплазия по данным биопсии молочной железы, высокая доза радиационного облучения на грудную клетку, высокая плотность костей в постменопаузе	Первые роды после 30 лет, менархе до 12 лет, менопауза после 55 лет, бесплодие, отсутствие лактации, ожирение в постменопаузе, предшествующий рак эндометрия, яичников или кишечника, ежедневное употребление алкоголя

железы, определялся как повышенный в 4–5 раз по сравнению с их сверстницами, не имеющими этой патологии. Однако подобные статистические данные являются слишком общими и недостаточно информативными для практического применения [1, 2].

Одно из первых когортных исследований относительного риска последующего преинвазивного или инфильтративного рака после диагноза атипичной гиперплазии проведено D. Page (1985). Когорта включала 232 женщины с атипичной гиперплазией. Авторами был определен относительный риск развития последующих событий, который составил 4,4 (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,1–6,3) [3].

Ряд работ также посвящен оценке атипичной гиперплазии как фактора, влияющего на последующее развитие рака. Мы приводим их в табл. 3.

Ситуация изменилась после публикации американских ученых из лечебного и исследовательского центра клиники Майо (Mayo Clinic). В представленной работе был проведен всесторонний анализ практической значимости атипичных пролиферативных процессов молочных желез [4].

В исследование были включены 698 женщин, у которых наличие атипичной гиперплазии молочной железы было определено с помощью биопсии в период с 1967 по 2001 г. Период наблюдения каждой пациентки составлял в среднем 12,5 года.

Полученные результаты свидетельствовали, что за 12,5 года РМЖ развился у 143 из 698 женщин. В этой когорте злокачественные новообразования молочной железы 5 лет спустя после диагностики атипичной гиперплазии развились у 7 % пациенток, 10 лет

спустя после обнаружения атипичной гиперплазии рак был выявлен у 13 % испытуемых, а в течение 25 лет РМЖ развился у 30 %, т.е. у каждой 3-й женщины.

На основании этого авторы приходят к выводу, что наличие атипичной гиперплазии молочной железы повышает абсолютный риск развития злокачественной опухоли более чем на 1 % в течение каждого года после выявления гиперплазии.

Прослеживается еще одна тенденция: при наличии семейной отягощенности риск развития злокачественного поражения не возрастает. Разница в риске для 372 женщин с атипичной гиперплазией без семейной истории РМЖ и 257 женщин с отягощенной семейной историей ($p = 0,23$) не существенна. То есть с определенной степенью уверенности можно сказать, что атипичная гиперплазия тканей – фенотип, который уже отражает риск, присущий отягощенной наследственности. Аналогичные данные получены в исследовании Nurses' Health Study [4].

С другой стороны, прослеживается четкая тенденция зависимости риска развития инфильтративного рака от количества диагностированных фокусов атипичной гиперплазии (рис. 1, 2).

Из рис. 1 и 2 следует, что принципиальным является факт наличия хотя бы 2 фокусов атипичной гиперплазии для достоверного увеличения заболеваемости РМЖ.

В поисках тканевых (структурных) изменений, предшествующих развитию рака и переходящих в него процессов, клинические и экспериментальные патологи уделяют большое внимание эпителиальным пролифератам, фокусам гиперплазии, характеризу-

Таблица 3. Риск развития РМЖ на фоне атипичной гиперплазии (основные исследования)

Исследование	Препарат	Общее число пациентов, n	Пациенты с атипичной гиперплазией, n	Относительный риск (95 % ДИ)			Уменьшение риска (95 % ДИ) в группе пациентов с атипичной гиперплазией, принимающих активные препараты
				для всех пациентов с РМЖ	только для инвазивного РМЖ	только для неинвазивного РМЖ	
NSABP P-1, 2005	Тамоксифен и плацебо	13 388	1196	Не указано	0,57 (0,46–0,70)	0,63 (0,45–0,89)	0,25 (0,10–0,52) ¹
NSABP P-1, 1998	Тамоксифен и плацебо	13 175	1193	Не указано	0,51 (0,39–0,66)	0,50 (0,33–0,77)	0,14 (0,03–0,47) ¹
Royal Marsden, 1998	Тамоксифен и плацебо	2 471	Не указано	1,06 (0,7–1,7)	Не указано	Не указано	Не указано
Royal Marsden, 2007	Тамоксифен и плацебо	2 471	9	0,84 (0,64–1,10)	0,78 (0,58–1,04)	Не указано	Не указано
Итальянское исследование по предотвращению побочных действий, 1998	Тамоксифен и плацебо	5 408	Не указано	0,84 (0,60–1,17)	0,80 (0,56–1,15)	1,50 (0,53–4,20)	Не указано
IBIS-I, 2002	Тамоксифен и плацебо	7 139	201	0,68 (0,50–0,92)	0,75 (0,54–1,04)	0,31 (0,12–0,82)	Не указано
IBIS-I, 2007	Тамоксифен и плацебо	7 154	Не указано	0,73 (0,58–0,91)	0,74 (0,58–0,94)	0,63 (0,32–1,20)	Не указано
IBIS-I, 2011	Тамоксифен и плацебо	1065	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	0,36 (0,07–2,21) ²
STAR, 2006	Ралоксифен и тамоксифен	19 747	4426	Не указано	1,02 (0,82–1,28) ³	1,40 (0,98–2,00) ³	Нет группы плацебо
STAR, 2010	Ралоксифен и тамоксифен	19 471	4432	Не указано	1,24 (1,05–1,47) ³	1,22 (0,95–1,59) ³	Нет группы плацебо
MAP.3, 2011	Экземестан и плацебо	4 560	3734	0,47 (0,27–0,79)	0,35 (0,18–0,70)	Не указано	0,36 (0,11–1,12) ⁴
MORE, 2001	Ралоксифен и плацебо	7 705	Не указано	0,38 (0,24–0,58)	0,28 (0,17–0,46)	0,90 (0,30–2,69)	Не указано
CORE, 2004	Ралоксифен и плацебо	5 213	Не указано	0,50 (0,30–0,82)	0,41 (0,24–0,71)	1,78 (0,37–8,61)	Не указано
CORE, 2004 ⁵	Ралоксифен и плацебо	7 705	Не указано	0,42 (0,29–0,60)	0,34 (0,22–0,50)	1,12 (0,46–2,73)	Не указано
RUTH, 2006	Ралоксифен и плацебо	10 101	Не указано	0,67 (0,47–0,96)	0,56 (0,38–0,83)	2,17 (0,75–6,24)	Не указано
PEARL, 2010	Лазофоксифен (доза 0,50 мг) и плацебо	5 704	Не указано	0,21 (0,08–0,55)	0,17 (0,05–0,57)	0,50 (0,09–2,73)	Не указано
Generations, 2011	Арзоксифен и плацебо	9 354	Не указано	Не указано	0,44 (0,26–0,76)	Не указано	Не указано
Generations, 2012	Арзоксифен и плацебо	9 354	21	0,41 (0,25–0,68)	0,44 (0,26–0,76)	0,30 (0,08–1,09)	Не указано
IBIS-II, 2014	Анастрозол и плацебо	3 864	2392	0,47 (0,32–0,68)	0,50 (0,32–0,76)	0,30 (0,12–0,74)	0,37 (0,12–1,11) ^{2, 6}

Примечание. ¹ — оценка уменьшения риска только для инвазивного РМЖ; ² — данные получены от Джека Кьюзика (в ходе частной беседы);

³ — отношение рисков ралоксифена и тамоксифена; ⁴ — пациенты с атипичной гиперплазией или неинвазивной лобулярной карциномой;

⁵ — 4-летнее испытание CORE; ⁶ — оценка уменьшения риска только для инвазивного и неинвазивного РМЖ.

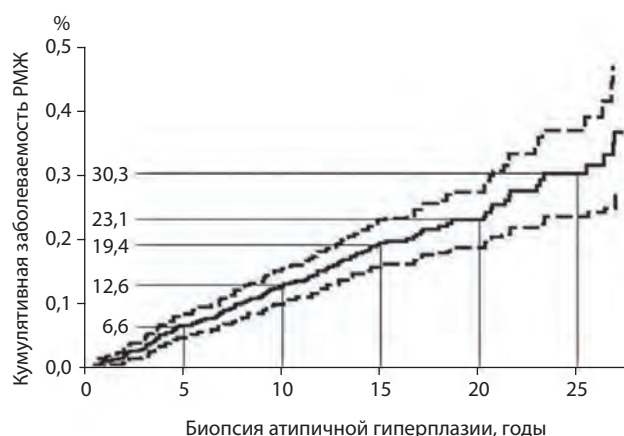


Рис. 1. Заболеваемость РМЖ после диагноза атипичной гиперплазии. Пунктир — 95 % ДИ



Рис. 2. Заболеваемость РМЖ в зависимости от количества фокусов атипичной гиперплазии [4]

ющимися признаками тканевого и клеточного атипизма, нарушением и снижением дифференцировки клеток [4].

Диагностические критерии атипичной гиперплазии были предложены D. Page в 1985 г. и приняты Американской коллегией патологов.

Для эпителиальной дольковой гиперплазии характерна пролиферация эпителия альвеол, когда просветы их почти полностью облитерированы, но в отличие от долькового рака *in situ* в большинстве альвеол просветы сохраняются.

Отмечается так называемый физиологический полиморфизм, когда мелкие темноокрашенные и более крупные со светлой цитоплазмой клетки располагаются плотно друг к другу, как бы наслаиваются друг на друга. По классификации ВОЗ этот процесс называется атипичной дольковой гиперплазией. Отмечается мультицентричность возникновения подобных очагов.

Другой разновидностью пролиферации является протоковая гиперплазия. Для нее характерны определенные типы пролифератов: солидные, сосочковые, железисто- и криброзоподобные. В пролиферации участвуют как эпителиальные, так и миоэпителиальные элементы, их выявление весьма важно, так как наличие миоэпителия в пролифератах считается признаком их доброкачественности. Миоэпителий имеет несколько вариантов пролиферации: равномерно концентрический, центробежный (образуются скопления пузырьковидных клеток по периферии), центростремительный (распространяются в центральные отделы пласта, где в виде мелких темноокрашенных элементов перемежаются с более крупными эпителиальными клетками), миоидный (клетки миоэпителия приобретают вытянутую форму и выходят за пределы альвеол).

Выделяют несколько степеней пролиферации клеток с нарастанием атипии и переходом в рак (I — норма, II — гиперплазия, III–IV — атипичная гиперплазия, V — карцинома *in situ*).

Некоторые авторы предлагают выделять слабую, умеренную и тяжелую дисплазии в эпителии протоков и долек по аналогии с другими локализациями, но данный подход не оправдал себя по отношению к эпителию молочной железы, так как в этом органе учитывается не только и не столько атипия клеток, сколько наличие структурных изменений.

Важную роль в дифференциальной диагностике протоковой и дольковой гиперплазии и рака играет участие в пролиферации клеток с миоэпителиальной дифференцировкой, а именно — наличие этих клеток в пролифератах говорит о доброкачественности процесса. В настоящее время выявлению миоэпителиальных элементов в тех или иных структурах помогает иммуногистохимический метод с антителами против кератинов, отчасти гладкомышечного актина или белка S-100, а также антител против смеси высокомолекулярных кератинов, которые позволяют четко выявлять миоэпителиальные клетки.

В 97 % при протоковой и в 88 % при дольковой атипичной гиперплазии регистрируется рецепторопозитивность. Следует отметить как процент положительных клеток, так и интенсивность окрашивания, которые больше при протоковом поражении в отличие от долькового ($p < 0,001$).

Снижение Е-кадгерина наблюдается при дольковой атипии, раке *in situ* и инфильтративном дольковом раке. Это можно использовать при дифференциальном диагнозе с протоковой формой.

Увеличение уровня экспрессии циклина D1 описывается в 27–57 % наблюдений атипичной протоковой гиперплазии. Ядерное накопление p53 в атипичной протоковой гиперплазии и протоковом раке *in situ* низкой степени клеточной атипии отсутствует.

Почти 90 % случаев атипичной протоковой гиперплазии дают негативную реакцию с антителами к высокомолекулярным цитокератинам. Это важный при-

знак в дифференциальной диагностике атипичной и обычной протоковой гиперплазии молочной железы [7–11].

В 50 % наблюдений атипичной протоковой гиперплазии обнаруживается потеря гетерозиготности одной и более хромосом, аналогично инвазивному протоковому раку.

Данные о генетических повреждениях при эпителиальной атипии молочной железы ограничены. Потерю гетерозиготности по крайней мере в одном локусе находят в 70 % случаев, наиболее часто в 11q (50 % случаев) [12].

При описании цитологических характеристик гиперпластических процессов молочных желез И.П. Шабалова и соавт. [13] отмечают, что легкая дисплазия характеризуется следующими признаками:

- клетки однотипны;
- размеры сравнительно небольшие;
- форма округлая или кубическая;
- ядра:
 - небольшие;
 - округлые, овальные;
 - четко очерчены;
 - хроматин распределен равномерно;
 - ядрышки, как правило, не определяются;
- цитоплазма обычно базофильная, окрашена равномерно;
- в структурах:
 - расположение клеток правильное;
 - нередко однослойное;
 - границы между клетками, как правило, видны отчетливо.

При умеренной дисплазии:

- клетки несколько отличаются по размерам и форме;
- форма клеток кубическая, вытянутая;
- могут встречаться крупные клетки с нерезко выраженными признаками атипии;
- ядра:
 - округлые, овальные, слегка набухшие;
 - укрупнены;
 - гиперхромные;
 - мембрана несколько неровная;
 - хроматин зернистый, структура четкая;
 - хроматин распределен равномерно;
 - ядрышки единичные, укрупненные;
- цитоплазма обычно интенсивно базофильная;
- структуры:
 - расположение клеток неравномерное;
 - может отмечаться потеря полярности расположения клеток;
 - многорядные структуры с палисадообразным расположением ядер;
 - могут обнаруживаться многослойные и сосочкоподобные структуры.

В случае тяжелой дисплазии:

- клетки отличаются по размерам и форме;
- значительное нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения;
- ядра:
 - округлые, овальные, несколько неправильной формы;
 - значительно укрупнены;
 - контуры ядер четкие, иногда волнистые;
 - хроматин мелкоточечный, насыщенный;
 - ядрышки единичные, укрупненные;
- цитоплазма необильная;
- структуры:
 - расположение клеток неравномерное;
 - потеря полярности расположения клеток;
 - многорядные;
 - многослойные и сосочкоподобные;
 - крупные клетки с признаками атипии в органической связи с клетками пролиферирующего эпителия в пластах и структурах.

Проблема диагностики пролиферативных форм фиброзно-кистозной мастопатии и минимального РМЖ остается нерешенной, поскольку в настоящее время показания для инвазивных методов диагностики пролиферативных процессов в ткани молочной железы ориентированы исключительно на очаговые образования, выявляемые при комплексной клинической и рентгеноэхографической оценке состояния молочной железы [14].

В то же время известно, что до 56 % случаев атипичной гиперплазии молочной железы протекает без формирования очагового образования, определяемого пальпаторно или рентгенологически.

В соответствии с рекомендациями NCCN, для оптимальной диагностики атипичной гиперплазии необходимо:

1) при биопсии, выполняемой по поводу подозрения на наличие атипичной гиперплазии, использовать иглы калибра 9–11;

2) в качестве скринингового теста в дополнение к маммографии возможно использование магнитно-резонансной томографии (МРТ), хотя имеется недостаточно доказательств, чтобы сделать рекомендации однозначными;

3) для женщин старше 35 лет с 5-летним риском инвазивного рака 1,7 % или более рекомендуются ежегодная маммография и клиническое обследование каждые 6–12 мес;

4) для женщин с риском более чем 20 %, которые имеютотягощенную семейную историю, рекомендуется ежегодный скрининг с использованием МРТ молочных желез [15].

Современные подходы к ведению подобных пациенток сводятся к следующему (рекомендации NCCN) [16]:

Таблица 4. Химиопрофилактика. Основные исследования

Исследование и группы больных	Число пациентов, <i>n</i>	Стандартизированный коэффициент (95 % ДИ)	<i>p</i>
Исследовательская группа молочной железы Нэшвилла (Nashville Breast Cohort), 1985 ¹			
Все пациенты с атипичной гиперплазией	232	4,4 (3,1—6,3)	
Заболелаемость РМЖ в семье:			
да	39	8,9 (4,4—17)	
нет	193	3,5 (2,3—5,5)	
Клиника Майо, 2005, 2014 ²			
Все пациенты с атипичной гиперплазией	698	4,34 (3,66—5,12)	
Тип атипичной гиперплазии:			
атипичная протоковая	300	3,93 (3,00—5,06)	0,54
атипичная лобулярная	327	4,76 (3,74—5,97)	
атипичная протоковая и лобулярная	32	4,36 (1,75—8,96)	
Возраст, годы:			
< 45	100	5,45 (3,17—8,73)	0,04
45—55	233	5,43 (4,13—7,01)	
> 55	365	3,54 (2,74—4,49)	
Заболелаемость РМЖ в семье ³ :			
нет	372	3,91 (3,05—4,94)	0,23
низкая	151	5,54 (3,94—7,57)	
высокая	106	4,19 (2,65—6,23)	
Очаги атипичной гиперплазии:			
1	410	3,19 (2,46—4,07)	< 0,001
2	161	5,53 (3,95—7,53)	
3	113	7,61 (5,36—10,49)	
Степень инволюции:			
нет	75	7,66 (4,74—11,72)	< 0,001
частичная	428	4,63 (3,76—5,65)	
полная	153	1,91 (1,04—3,20)	
Генри Форд, 2007 ⁴			
Атипичная протоковая гиперплазия	179	5,0 (2,3—11,0)	
Атипичная лобулярная гиперплазия	67	3,2 (0,83—12,4)	
Исследование состояния здоровья медсестер, 1992 ⁵			
Все пациенты с атипичной гиперплазией	74	3,7 (2,1—6,8)	
Менопаузальный статус:			
перед наступлением менопаузы	34	5,9 (2,6—13,2)	
после окончания менопаузы	35	2,3 (0,9—5,9)	
Исследование состояния здоровья медсестер, 2006 ⁵			
Заболелаемость РМЖ в семье:			
есть	62	5,37 (3,01—9,58)	0,57
нет	194	4,38 (2,93—6,55)	

Примечание. ¹ — ретроспективное исследование, включавшее женщин, которые прошли щитковую биопсию в 1950–1968 гг., средняя длительность последующего наблюдения составила 17 лет, оценки риска приведены только для случаев инвазивного РМЖ; ² — ретроспективное исследование, включавшее женщин, которые прошли щитковую биопсию, толстокишечную биопсию или и то и другое в 1967–2001 гг., средняя длительность последующего наблюдения составила 12,1 года, оценки риска приведены как для случаев инвазивного, так и неинвазивного РМЖ (19 % случаев составил неинвазивный рак), число пациентов в подкатегориях не может быть добавлено к общему, так как по некоторым информации не было; ³ — под высокой заболеваемостью имелось в виду, что как минимум 1 ближайший родственник в возрасте до 50 лет болел РМЖ, или же у 2 или более родственников выявлен РМЖ, из которых как минимум 1 является ближайшим, под низкой заболеваемостью понималось меньшее число случаев заболевания в семье; ⁴ — ретроспективное исследование, включавшее женщин, которым проводили биопсию в 1951–1994 гг., оценки риска приведены как для инвазивного, так и для неинвазивного РМЖ (20 % случаев составил неинвазивный рак); ⁵ — исследование по типу «случай–контроль».

1) обнаружение протоковой атипичной гиперплазии после биопсии требует хирургического иссечения (частота обнаружения рака 15–30 % и более);

2) при атипичной дольковой гиперплазии хирургическое иссечение не обязательно, особенно если это случайная находка. Вероятность верификации рака в этом случае 0–6 %;

3) пациенткам с атипичной гиперплазией может быть показано превентивное лечение с помощью антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы. Подобная терапия снижает риск РМЖ на 50 %.

В табл. 4 приведены основные исследования, касающиеся химиопрофилактики РМЖ.

Метаанализ проведенных работ показал, что относительное снижение риска РМЖ среди всех участников, которые были зачислены в рандомизированные испытания SERM (отношение рисков 0,62; 95 % ДИ 0,56–0,69), составляет 38 %, сокращение заболеваемости протоковой карциномой *in situ* ($p = 0,006$) – на 31 %. В подгруппе женщин с атипичной гиперплазией (2009 клинических случаев) в 4 плацебо-контролируемых клинических испытаниях (NSABP P-1, MAP.3, IBIS-I и IBIS-II) относительный риск варьировал от 41 до 79 % [17–19].

Безусловно, для категории женщин с атипичной гиперплазией и семейной отягощенностью всегда остается открытым вопрос целесообразности применения превентивной хирургии.

N. Hoogerbrugge и соавт. [20] изучили гистологические препараты профилактически удаленных молочных желез 67 женщин с высоким генетическим риском РМЖ (у 66 % женщин имелись мутации *BRCA1* или *BRCA2*). Цель исследования состояла в том, чтобы подтвердить или опровергнуть превентивную концепцию вышеуказанной операции.

Авторами получены следующие результаты: у 57 % женщин были обнаружены различные типы гистопатологических изменений высокого риска: у 37 % – атипичная дольковая гиперплазия, у 39 % – атипичная протоковая гиперплазия, у 25 % – дольковая карцинома *in situ* и у 15 % – протоковая карцинома *in situ*. Ни одно из этих изменений не было обнаружено при пальпации или маммографии, которые предшествовали мастэктомии. Как правило, патологические изменения были обнаружены у женщин старше 40 лет и у пациенток, которым перед мастэктомией было выполнено профилактическое удаление яичников.

Таким образом, больше чем у половины женщин с высоким наследственным риском возникновения РМЖ обнаружены предопухолевые гистопатологические изменения. Особенно часто они встречаются у женщин после 40 лет.

Схожие результаты продемонстрированы шведскими учеными. В период с августа 1995 по октябрь 2006 г. 100 женщинам, выбранным последовательно из тех, у кого был выявлен наследственный фактор риска возникновения РМЖ, была проведена профилактическая мастэктомия с последующей пластикой молочных желез. У 50 из 100 женщин ранее не был выявлен РМЖ, 50 пациенток были носителями мутации генов *BRCA1* или *BRCA2*. На всех образцах тканей было проведено гистопатологическое исследование согласно протоколу. Часть данных была взята из медицинских отчетов Regional Cancer Registry. В экзemplях тканей после проведения профилактической мастэктомии в 18 случаях была найдена патология (3 случая инвазивного рака, 8 – рака *in situ* и 7 – атипичической гиперплазии).

В группе ранее здоровых женщин патологические изменения чаще обнаруживались у пациенток в возрасте после 40 лет, чем у более молодых женщин.

У носителей *BRCA*-мутации более часто выявлялась атипичная гиперплазия протоков или долей молочных желез в отличие от женщин, которые не являлись носителями этой мутации.

При наблюдении в среднем в течение 52 (1–136) мес ни у одной из женщин, подвергшихся профилактической мастэктомии, не появился РМЖ.

На основании проведенного исследования авторы заключают, что распространенные атипичические или злокачественные изменения – наиболее часто встречающиеся нарушения, обнаруживаемые в образцах тканей профилактически удаленной молочной железы у женщин с повышенным наследственным риском возникновения РМЖ. Данные изменения чаще всего фиксируются у женщин в возрасте старше 40 лет без перенесенного ранее РМЖ. Риск вновь возникшего рака после профилактической мастэктомии низок.

Подводя итог, следует отметить, что атипичные гиперплазии молочной железы – интересная и перспективная для дальнейшего изучения проблема в плане оптимизации диагностических и лечебных подходов. Безусловно, интересным и многообещающим могло бы стать направление поиска высокоспецифичных маркеров подобного состояния, а также тех предикторов, которые определяли бы вероятность перехода в инфильтративное заболевание.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Degnim A.C., Visscher D.W., Berman H.K. et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2671–7.

2. Minami Y., Ohuchi N., Taeda Y. et al. Risk factors for benign breast disease according to histopathological type: comparisons with risk factors for breast cancer *Jpn J Cancer Res* 1998;89(2):116–23.

3. Dupont W.D., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312(3):146–51.
4. Hartman L.C., Degnim A.C., Santen R.J. et al. Special report: atypical hyperplasia

- of the breast – risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372(1):78–89.
5. <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>.
 6. Мнихович М.В. Внутрипротоковые пролиферативные поражения молочной железы: вопросы морфологической диагностики. Вестник РЗГМУ 2010;1–6. [Mnikhovich M.V. Intraductal proliferative lesions of mammary gland: issues of morphological diagnostics. Vestnik RZGMU = Herald of Ryazan State Medical University 2010;1–6. (In Russ.).]
 7. Goldstein N.S., Bassi D., Watts J.C. et al. E-cadherin reactivity of 95 noninvasive ductal and lobular lesions of the breast. Implications for the interpretation of problematic lesions. *Am J Clin Pathol* 2001;115(4):534–42.
 8. Gudjonsson T., Adriaance M.C., Sternlicht M.D. et al. Myoepithelial cells: their origin and function in breast morphogenesis and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10(3):261–72.
 9. Dabbs D.J., Bhargava R., Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin. *Am J Surg Pathol* 2007;31(3):427–37.
 10. Lu Y.J., Osin P., Lakhani S.R. et al. Comparative genomic hybridization analysis of lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia and potential roles for gains and losses of genetic material in breast neoplasia. *Cancer Res* 1998;58(20):4721–7.
 11. Tjoe J.A., Neitzel G., Singh M. et al. Does expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 in atypical breast lesions predict a subsequent clinically significant event? *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 26): abstr 34.
 12. www.medpanorama.ru.
 13. Шабалова И.П., Джангирова Т.В., Волченко Н.Н., Пугачев К.К. Цитологический атлас: диагностика заболеваний молочной железы. М.; Тверь, 2005. [Shabalova I.P., Dzhangirova T.V., Volchenko N.N., Pugachev K.K. Cytological handbook: diagnosis of mammary gland diseases. Moscow; Tver, 2005. (In Russ.).]
 14. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология 2010;11(2):60–5. [Semiglazov V.F. Screening of the mammary gland cancer. *Prakticheskaya Onkologiya = Practical oncology* 2010;11(2):60–5. (In Russ.).]
 15. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines: breast cancer screening and diagnosis, version 1. 2014.
 16. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection.
 17. Cuzick J., Sestak I., Bonanni B. et al. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381(9880):1827–34.
 18. Freedman A.N., Yu B., Gail M.H. et al. Benefit/risk assessment for breast cancer chemoprevention with raloxifene or tamoxifen for women age 50 years or older. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2327–33.
 19. Gail M.H., Costantino J.P., Bryant J. et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(21):1829–46.
 20. Hoogerbrugge N., Bult P., Widt-Levert L.M. et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breasts from women at hereditary risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):41–5.

Применение метформина в лечении рака молочной железы у больных с метаболическим синдромом

Р.В. Любота

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца; Украина, 01601, Киев, бульвар Т. Шевченко, 13

Контакты: Роман Викторович Любота lyubota@ukr.net

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. В 2005 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation) назвала метаболический синдром одной из главных проблем современной медицины, так как он увеличивает общую смертность населения, а распространенность его достигла масштабов пандемии. В ряде исследований доказано, что нарушения, ассоциированные с метаболическим синдромом, влияют на канцерогенез РМЖ. У больных с метаболическим синдромом зарегистрировано снижение чувствительности опухоли к системной противоопухолевой терапии, увеличение частоты послеоперационных осложнений и уменьшение показателей общей и безрецидивной выживаемости. Поэтому адекватная коррекция нарушений обменных процессов, вызванных метаболическим синдромом, может быть дополнительным направлением специального лечения, а также мерой первичной и вторичной профилактики РМЖ. Повышение эффективности противоопухолевой терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимающих бигуаниды, по сравнению с больными, которые применяют другие гипогликемические средства, стало предпосылкой для изучения возможных противоопухолевых механизмов действия метформина. В этой работе представлены результаты изучения влияния метформина на эффективность неоадьювантной системной терапии РМЖ у больных с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: рак молочной железы, метаболический синдром, ожирение, бигуаниды, метформин, неоадьювантная системная противоопухолевая терапия, гормонотерапия, химиотерапия, эффективность

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-18-24

Metformin in the treatment of breast cancer among patients with metabolic syndrome

R.V. Lyubota

A.A. Bogomolets National Medical University; 13 T. Shevchenko Byl'var, Kiev, 01601, Ukraine

Breast cancer (BC) is one of the most common cancer among women worldwide. In 2005, the International Diabetes Federation (International Diabetes Federation) declared metabolic syndrome is one of the main problems of modern medicine, as it increases the total mortality and the prevalence has reached pandemic levels. Several studies have shown that the metabolic disorders associated with metabolic syndrome, affect the carcinogenesis of BC. Improving the efficiency of chemotherapy in patients with type 2 diabetes taking biguanides compared with patients who used other hypoglycemic agents, it has become a premise for the study of the possible antitumor mechanism of action of metformin. Therefore, adequate correction of metabolic disturbances caused by metabolic syndrome may be an additional area of special treatment, as well as a measure of primary and secondary prevention of BC. Improving the efficiency of tumor therapy in patients with type 2 diabetes taking biguanides compared with patients who used other hypoglycemic agents, it has become a prerequisite for the study of the possible antitumor mechanism of action of metformin. This paper presents the results of studying the effect of metformin on the effectiveness of neoadjuvant systemic therapy for BC patients with the metabolic syndrome.

Key words: breast cancer, metabolic syndrome, obesity, biguanides, metformin, neoadjuvant systemic antitumor therapy, hormonal therapy, chemotherapy, efficiency

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин во всем мире. В 2012 г. заболеваемость РМЖ составила 43,3 на 100 тыс. женского населения, зарегистрировано 1 676 633 новых случая заболевания и 521 907 смертей от этой патологии, что составило 25,2 и 14,7 % соответственно среди всех злокачественных новообразований у женщин в мире [1]. По данным Национального канцер-реестра Укра-

ины, в 2012 г. зарегистрировано 17 407 новых случаев заболевания и 7727 смертей, что составляет 19,6 и 20,2 % соответственно среди всех злокачественных новообразований у женщин в Украине. Ежегодно заболеваемость РМЖ увеличивается: с 38,6 случая на 100 тыс. женского населения в 2006 г. до 41,4 случая в 2011 г., тем не менее смертность от РМЖ имеет тенденцию к уменьшению с 7826 случаев в 2006 г. до 7727 — в 2011 г., что составляет 20,3 и 20,2 % соответственно среди всех злокачественных новообразо-

ваний в женской популяции Украины. По состоянию на 2012 г. в Украине на учете у онколога по поводу РМЖ находятся 157 722 женщины [2, 3].

В 2005 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation, IDF) назвала метаболический синдром (МС) одной из главных проблем современной медицины, так как он увеличивает общую смертность населения. Распространенность МС достигла масштабов пандемии. В экономически развитых странах МС обнаруживается у 25–35 % населения всех возрастных групп, эта цифра увеличивается с возрастом и составляет 42–43,5 % среди населения старше 60 лет [4]. В ряде эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований доказано, что нарушения, ассоциированные с МС, увеличивают риск возникновения и ухудшают течение РМЖ. Так, у больных с МС зарегистрировано снижение чувствительности новообразований к системной противоопухолевой терапии, увеличение частоты послеоперационных осложнений и уменьшение показателей общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентками без МС [5–7]. Кроме того, некоторые лекарственные средства, которые используются в системной противоопухолевой терапии РМЖ, усугубляют инсулинорезистентность — основное патогенетическое звено МС. В частности, дексаметазон, который обычно используется при химиотерапии РМЖ, вызывает гипергликемию. Прием тамоксифена у пациенток с избыточным весом в менопаузе приводит к снижению чувствительности к инсулину почти в 7 раз и увеличению частоты возникновения сахарного диабета (СД) 2-го типа [8, 9].

У больных со злокачественными новообразованиями различной локализации, страдающих СД 2-го типа, в качестве препарата 1-й линии применяют метформин одновременно с противобластомными средствами. Повышение эффективности противоопухолевой терапии у больных СД 2-го типа, принимающих бигуаниды,

по сравнению с пациентами, которые применяют другие гипогликемические средства, стало предпосылкой для изучения возможных противоопухолевых механизмов действия метформина. В экспериментальных исследованиях обнаружено, что противоопухолевый эффект метформина обусловлен активацией аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы (АМПК), которая играет ключевую роль в энергетическом балансе клетки. Активация АМПК приводит к торможению анаболических процессов (угнетение неогликогенеза в гепатоцитах и липолиза в адипоцитах, снижение синтеза белка путем угнетения mTOR (mammalian target of rapamycin)) и запуску процессов катаболизма в клетке (повышение гликолиза, окисления жирных кислот), остановке клеточного цикла в фазе G0/G1 и стимуляции p53-зависимой аутофагии клетки [10, 11]. Кроме того, метформин способен непосредственно (без участия АМПК) блокировать белок mTOR, который стимулирует биосинтез протеинов и способствует росту и пролиферации клеток, проявляя тем самым антипролиферативную активность [10].

Целью данного проспективного исследования послужило изучение влияния метформина на эффективность неoadъювантной системной терапии РМЖ у больных с МС.

Материалы и методы

Подбор пациентов и дизайн исследования

В исследование включены 54 пациентки в возрасте от 46 до 77 лет (средний возраст $59 \pm 1,5$ года) с РМЖ II–III стадии, проходившие лечение в Клинике кафедры онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе хирургического отделения Киевского городского клинического онкологического центра с 2010 по 2014 г. Всем больным проводили исследования, которые регламентированы стандартами диагностики РМЖ и направлены на выявление МС согласно критериям IDF (2005) (табл. 1).

Таблица 1. Критерии МС (IDF*, 2005)

Показатель	Значение
Абдоминальное ожирение	Окружность талии: мужчины > 94 см; женщины > 88 см (индекс массы тела > 30 кг/м ²)
Триглицериды	≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфичная терапия данной дислипидемии
Холестерин (липопротеиды высокой плотности)	мужчины < 40 мг/дл (1,04 ммоль/л); женщины < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) или специфичная терапия данной дислипидемии
Артериальное давление	≥ 130/≥ 85 мм рт. ст. или специфичная терапия ранее диагностированной артериальной гипертензии
Глюкоза крови натощак	≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или специфичная терапия ранее диагностированного СД 2-го типа

Примечание. * — диагноз МС устанавливается при наличии абдоминального ожирения и еще минимум 2 указанных признаков.

Таблица 2. Суррогатные критерии определения молекулярных подтипов РМЖ

Молекулярный подтип	Иммуногистохимические показатели			
	рецепторы эстрогенов (ER)	рецепторы прогестерона (PR)	HER-2/neu	Ki-67
Люминальный А	+	≥ 20 %	—	≤ 20 %
Люминальный В HER-2-негативный	+	< 20 %*	—	> 20 %*
Люминальный В HER-2-позитивный	+	Любой	Гиперэкспрессия	Любой
HER-2-позитивный	—	—	Гиперэкспрессия	Любой
Трижды негативный	—	—	—	Любой

Примечание. * — наличие хотя бы одного из показателей.

Больные РМЖ без сопутствующего МС не принимали участие в исследовании и получали терапию согласно Национальным стандартам лечения РМЖ. Всем пациенткам с МС выполняли трепан-биопсию опухоли с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием опухоли и определением молекулярного подтипа РМЖ согласно критериям, приведенным в табл. 2.

После дообследования больным проводили неоадьювантную системную противоопухолевую терапию (НСПТ) с назначением 4 циклов антрациклинсодержащих программ полихимиотерапии. Некоторым пациенткам в менопаузе с люминальными А и В молекулярными подтипами РМЖ назначали гормонотерапию ингибиторами ароматазы третьего поколения (летрозол по 2,5 мг/сут) в течение 16 нед. В целях коррекции метаболических нарушений больным исследуемой группы назначали метформин по 500 мг за 30 мин до еды 3 раза в сутки, исключение составили пациентки, которые на момент постановки диагноза РМЖ получали метформин по поводу СД 2-го типа. Эффективность предоперационной системной терапии оценивали согласно критериям RECIST (Response evaluation criteria in solid tumors) [12].

Методы исследования

У всех больных оценивали возраст на момент постановки диагноза, менструальную функцию, размер, гистологический тип, степень дифференцировки, молекулярный подтип и пролиферативную активность опухоли, а также наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Размер опухоли оценивали после хирургического вмешательства на основании измерения ее максимального диаметра. Отсутствие менструаций у больных в течение 1 года до момента установления диагноза расценивалось как менопауза. Гистологический тип и степень дифференцировки опухоли оценивали в соответствии со стандартами, которые отражают рекомендации ведущих международных организаций. Ле-

чебный патоморфоз определяли согласно критериям I. Miller и S. Payne [13]. Для оценки метастатического поражения регионарных лимфатических узлов до операции использовали цитологический метод определения клеток железистого рака в полученном во время пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов материале, а после хирургического вмешательства в послеоперационном материале макроскопически отбирали 10 подозрительных на наличие метастазов лимфатических узлов, из которых готовили патогистологические препараты и оценивали микроскопически. Пролиферативную активность опухоли определяли как процент положительных клеток от общего количества клеток опухоли. Пролиферативная активность опухоли оценивалась как низкая при значении Ki-67 ≤ 20 %, умеренная — при Ki-67 от 21 до 40 % и высокая — при Ki-67 ≥ 41 %.

Молекулярные подтипы РМЖ устанавливали на основе результатов иммуногистохимического исследования экспрессии ER, PR, HER-2/neu и Ki-67. Все опухоли разделили на 5 подтипов согласно критериям, приведенным в табл. 2.

Иммуногистохимическое исследование

Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, которые помещали на стекла, предварительно обработанные поли-L-лизин. Затем материал обрабатывали по общепринятой стандартной методике с использованием следующих антител: ER — клон 1D5, PR — клон 636, HER-2/neu — клон CB11, Ki-67 — клон MIB1.

Интерпретацию результатов иммуногистохимической реакции проводили с использованием качественной оценки ядерной реакции: «—» — отрицательная, «+» — слабо положительная, «++» — умеренно положительная, «+++» — выраженно положительная и количественной системы оценки реакции в доле окрашенных опухолевых клеток.

При оценке экспрессии HER-2/neu отмечали выраженность окраски цитоплазматической мембраны:

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от стадии РМЖ

Группа	Стадия РМЖ	
	II (T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0, T3N0M0)	III (T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0, T3N2M0, T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0)
Контрольная, n (%)	19 (53)	17 (47)
Основная, n (%)	9 (50)	9 (50)

Таблица 4. Наличие сопутствующих заболеваний у больных РМЖ

Группа	Сопутствующие заболевания					СД 2-го типа
	артериальная гипертензия	ожирение			дислипидемия	
		I степень	II степень	III степень		
Контрольная, n (%)	19 (52,7)	25 (69,5)	8 (22)	3 (8,5)	31 (86)	9 (25)
Основная, n (%)	10 (55,6)	11 (61)	5 (28)	2 (11)	15 (83)	4 (22)

«—», «+» — отсутствие гиперэкспрессии, «+++» — гиперэкспрессия HER-2/neu. Наличие гиперэкспрессии HER-2/neu в случаях реакции «++» оценивалось с помощью метода гибридизации *in situ* с использованием флуоресцентной метки (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

Статистический анализ

Статистическую достоверность различий между молекулярными подтипами РМЖ оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (analysis of variance, ANOVA) и анализа таблиц сопряженности типа 2 × К. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Все статистические расчеты выполняли с помощью программы MS Excel [14].

Результаты

В результате проведенного исследования всех больных РМЖ ($n = 54$) в зависимости от назначения метформина при проведении НСПТ разделили на 2 группы. В контрольную группу включили 36 больных РМЖ с МС, которые не принимали метформин во время НСПТ, в основную — 18 больных РМЖ с МС, которые принимали метформин одновременно с НСПТ. Средний возраст больных на момент выявления РМЖ в контрольной группе составил $58,3 \pm 1,146$ года с медианой и модой 57 и 51 год соответственно, а в основной группе средний возраст — $59 \pm 1,3$ года, медиана и мода — 58 и 57 лет соответственно. У всех больных диагностирован РМЖ II и III стадии. Распределение групп больных в зависимости от стадии РМЖ и сопутствующей патологии приведено в табл. 3 и 4.

Различия по стадии РМЖ и сопутствующим заболеваниям между исследуемыми группами статистиче-

ски недостоверны, что свидетельствует о равномерном распределении больных по группам по вышеуказанным критериям.

В табл. 5 приведено распределение больных в зависимости от возраста, статуса менструальной функции, размера опухоли и наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также результаты однофакторного анализа статистической достоверности различий между группами больных.

В контрольной группе достоверно больше (на 13,5 %) больных в возрасте до 50 лет и старше 70 лет по сравнению с основной группой. По размеру опухоли, статусу менструальной функции и регионарных лимфатических узлов при проведении однофакторного анализа статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).

Распределение больных в зависимости от степени дифференцировки, гистологического типа, индекса пролиферации клеток опухоли и экспрессии ER, PR и HER-2/neu до и после НСПТ приведены в табл. 6. После хирургического вмешательства в связи с отсутствием резидуальной опухоли вышеперечисленные характеристики не удалось определить у 2 (6 %) пациенток из контрольной и у 5 (28 %) больных из основной группы. Статистически значимых различий между степенью дифференцировки, гистологическим типом опухоли и экспрессией ER, PR и HER-2/neu в исследуемых группах, а также внутри групп до и после системной предоперационной терапии не выявлено.

До начала лечения статистически значимых различий Ki-67 в исследуемых группах больных не выявлено. После проведенной терапии увеличилось число больных с $Ki-67 \leq 20$ % на 16 % в контрольной

Таблица 5. Распределение больных в зависимости от клинико-биологических характеристик

Клинико-биологические факторы	Контрольная группа		Основная группа	
	n	%	n	%
Возраст на момент постановки диагноза*				
До 50 лет	7	19	1	5,5
51–69 лет	23	64	16	89
70 лет и более	6	17	1	5,5
Статус менструальной функции				
Сохранена	7	19	3	17
Менопауза	29	81	15	83
Размер опухоли				
До 2 см	2	5,5	2	11
2–5 см	24	67	10	56
Более 5 см	10	27,5	6	33
Статус регионарных лимфатических узлов				
Отсутствие метастазов	4	11	3	17
Наличие метастазов	32	89	15	83

Примечание. * — отличия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

и на 30 % в основной группе. Также в основной группе наблюдалось уменьшение на 25 % числа больных, у которых Ki-67 составлял 21–39 %. При анализе митотической активности клеток опухоли выявлено, что после НСПТ в контрольной группе стало на 29 % больше больных с Ki-67 21–39 % и на 15 % меньше пациенток с Ki-67 ≥ 40 % по сравнению с основной группой.

В табл. 7 приведено распределение больных в зависимости от молекулярного типа РМЖ. У 78 % больных с МС встречается люминальный тип РМЖ. В зависимости от молекулярного типа РМЖ статистически значимых различий между группами больных не выявлено, что свидетельствует о равномерном их распределении в исследуемых группах по данному критерию. У больных основной группы на 19 %, у пациентов контрольной — на 18 % чаще резидуальные опухоли имели наиболее прогностически благоприятный люминальный А молекулярный тип по сравнению с новообразованиями, которые были обнаружены до начала лечения. Также в основной группе после проведенного лечения на 17 % уменьшилось число пациенток, которые имели люминальный В HER-2-отрицательный тип РМЖ.

Таблица 6. Распределение больных в зависимости от морфологических и молекулярных характеристик опухоли

Морфологические и молекулярные факторы	Контрольная группа, n (%)		Основная группа, n (%)	
	до лечения	после НСПТ	до лечения	после НСПТ
Степень дифференцировки опухоли				
G1	1 (3)	1 (3)	1 (6)	1 (8)
G2	32 (89)	30 (88)	15 (83)	10 (77)
G3, G4	3 (8)	3 (9)	2 (11)	2 (15)
Гистологический тип опухоли				
Протоковый	34 (94)	32 (94)	15 (83,5)	12 (92)
Дольковый	1 (3)	1 (3)	3 (16,5)	2 (8)
Смешанный (дольково-протоковый)	1 (3)	1 (3)	0	0
Экспрессия ER				
ER—	8 (22)	5 (15)	5 (28)	2 (15)
ER+	28 (78)	29 (85)	13 (72)	11 (85)
Экспрессия PR				
PR—	10 (28)	6 (18)	6 (33)	3 (22)
PR+	26 (72)	28 (82)	12 (67)	10 (78)
Экспрессия HER-2/neu				
Гиперэкспрессия	6 (17)	6 (18)	2 (11)	2 (15)
Отсутствие гиперэкспрессии	30 (83)	28 (82)	16 (89)	11 (85)
Ki-67				
20 % и менее	11 (30)*	15 (44)*	5 (28)*	7 (58)*
21–39 %	18 (50)	15 (44)†	7 (39)*	2 (15)*†
40 % и более	7 (20)	4 (12)†	6 (33)	4 (27)†

Примечание. * — отличия внутри групп статистически достоверны при $p < 0,05$; † — отличия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

Эффективность проведенной предоперационной системной терапии оценивали по клиническим (RECIST), морфологическим (I. Miller и S. Payne) и молекулярным изменениям опухоли. Распределение больных в зависимости от эффективности НСПТ РМЖ приведено в табл. 8.

У больных основной группы достоверно чаще наблюдалась полная регрессия опухоли по сравнению с больными контрольной группы: 28 % против 6 %, а клинически значимый эффект терапии (полная и частичная регрессия) достигнут у 67 % пациенток, прини-

Таблица 7. Распределение больных в зависимости от молекулярного типа опухоли

Молекулярный тип опухоли	Контрольная группа, n (%)		Основная группа, n (%)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Люминальный А	3 (8)*	9 (26)*	1 (6)*	3 (25)*
Люминальный В HER-2-негативный	23 (64)	17 (50)	11 (61)*	6 (44)*
Люминальный В HER-2-позитивный	2 (6)	3 (9)	2 (11)	2 (15)
HER-2-позитивный	4 (11)	3 (9)	0	0
Трижды негативный	4 (11)	2 (6)	4 (22)	2 (15)

Примечание. * — отличия внутри групп статистически достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 8. Распределение больных РМЖ в зависимости от эффективности НСПТ

Эффективность лечения	Контрольная группа		Основная группа	
	n	%	n	%
Клиническая эффективность (согласно критериям RECIST)				
Полная регрессия	2*	6	5*	28
Частичная регрессия	7*	19	7*	39
Стабилизация процесса	19*	53	4*	22
Прогрессирование заболевания	8	22	2	11
Лечебный патоморфоз (по I. Miller, S. Payne, 2003)				
I степень	5	15	0	0
II степень	10	30,5	4	25
III степень	14	42,5	5	31
IV степень	2	6	2	13
V степень	2*	6	5*	31
Динамика Ki-67				
Уменьшение больше чем на 50 %	8*	24	5*	38,5
Уменьшение меньше чем на 50 %	12	35	3	23
Без изменений или увеличение	14	41	5	38,5

Примечание. * — отличия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

мавших метформин, против 25 % больных контрольной группы. У большинства (53 %) больных, не принимавших метформин, наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Что касается прогрессирования заболевания на фоне НСПТ, то статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено. Статистически значимые различия в выраженности лечебного патоморфоза выявлены только у больных, у которых определена V степень, — 6 % в контрольной груп-

Таблица 9. Распределение больных в зависимости от объема хирургического вмешательства

Объем хирургического вмешательства	Контрольная группа	Основная группа
Органосохраняющая операция (лампа- или квадрантэктомия), n (%)	5 (15)*	5 (31)*
Мастэктомия, n (%)	25 (76)*	8 (50)*
Кожесохраняющая мастэктомия с одномоментной реконструкцией, n (%)	3 (9)	3 (19)
Всего, n (%)	33 (100)	16 (100)

Примечание. * — отличия между группами статистически достоверны при $p < 0,05$.

пе против 31 % в основной. Уменьшение Ki-67 более чем на 50 % вследствие проведенного лечения достоверно чаще выявлено в основной группе (38,5 %) по сравнению с контрольной (24 %). Другие различия в динамике Ki-67 в результате проведенной НСПТ РМЖ между исследуемыми группами больных статистически недостоверны. Морфологическую и молекулярную эффективность НСПТ не удалось определить у 3 (8 %) больных контрольной и у 2 (11 %) пациенток основной группы, так как в связи с прогрессированием РМЖ хирургическое лечение им не проводилось, а также у 2 (6 %) пациенток контрольной и 5 (31 %) больных основной группы, у которых выявлен лечебный патоморфоз V степени и в связи с отсутствием резидуальной опухоли Ki-67 у них не определяли.

В табл. 9 приведено распределение больных исследуемых групп в зависимости от объема хирургического вмешательства.

Органосохраняющие операции выполнены 15 % пациенток контрольной группы, тогда как в основной группе этот показатель составил 31 %, а мастэктомия — у 76 и 50 % в контрольной и основной группах соответственно.

Выводы

Анализ литературных данных указывает на негативное влияние метаболических нарушений, риск возникновения и течения РМЖ. Поэтому адекватная коррекция МС может быть дополнительным направлением специального лечения, а также мерой первичной и вторичной профилактики РМЖ. У женщин с МС, особенно в постменопаузе, наблюдается локальная гиперэстрогенизация, которая является следствием избыточного синтеза фермента ароматазы жировой ткани.

В данной работе изучено влияние метформина на эффективность НСПТ, как одного из путей оптимизации лечения больных РМЖ с МС. По полученным данным, назначение метформина больным РМЖ с МС во время проведения НСПТ приводит к повышению эффективности предоперационной терапии, а именно:

1) к увеличению числа случаев клинически полной регрессии опухоли на 22 % и частичной регрессии на 20 %;

2) к повышению числа клинически значимых ответов (полная и частичная регрессия) на проводимое лечение на 42 % у больных, принимавших метформин, и, как следствие, уменьшению объема хирургического вмешательства у 31 % пациенток против 15 % в контрольной группе;

3) к снижению маркера Ki-67 как показателя пролиферативной активности опухоли на 50 % и более от исходного уровня у 38,5 % больных основной группы по сравнению с 24 % в группе пациенток, не принимавших метформин;

4) к увеличению числа пациенток с полной морфологической регрессией (V степень лечебного патоморфоза) на 25 %.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Рак в Україні, 2006–2007. Бюлетень Національного канцер-реєстру в Україні № 9. Київ, 2008. [Cancer in Ukraine, 2006–2007. Bulletin of the National Cancer Registry in Ukraine No. 9. Kiev, 2008. (In Ukr.)].
3. Рак в Україні, 2011–2012. Бюлетень Національного канцер-реєстру в Україні № 14. Київ, 2013. [Cancer in Ukraine, 2011–2012. Bulletin of the National Cancer Registry in Ukraine No. 14. Kiev, 2013. (In Ukr.)].
4. http://www.idf.org/metabolic_syndrome. Web site of the International Diabetes Federation.
5. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2013;20(12): 1301–9.
6. Stebbing J., Sharma A., North B. et al. A metabolic phenotyping approach to understanding relationships between metabolic syndrome and breast tumour responses to chemotherapy. *Ann Oncol* 2012;23(4):860–6.
7. Johansson H., Gandini S., Guerrieri-Gonzaga A. et al. Effect of fenretinide and low-dose tamoxifen on insulin sensitivity in premenopausal women at high risk for breast cancer. *Cancer Res* 2008;68(22):9512–8.
8. Lipscombe L.L., Fischer H.D., Yun L. et al. Association between tamoxifen treatment and diabetes: a population-based study. *Cancer* 2012;118(10):2615–22.
9. Ben Sahra I., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther* 2010;9(5):1092–9.
10. Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G. AMP-activated protein kinase: Ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005;1(1):15–25.
11. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205–16.
12. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320–7.
13. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. Киев: Моріон, 2002. С. 195–207. [Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistics in science and business. Kiev: Morion, 2002. Pp. 195–207. (In Russ.)].

Современная картина реконструктивной хирургии при раке молочной железы

А.Х. Исмагилов¹, А.Р. Хамитов¹, А.С. Ванесян²

¹Кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029, Казань, Сибирский тракт, 29

Контакты: Айрат Рустэмович Хамитов khamitovayrat@gmail.com

В России рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической патологии среди женского населения с уровнем заболеваемости 20,9 %, в 2013 г. было выявлено 60 717 новых случаев, из которых 15 % составили женщины моложе 40 лет.

При рассмотрении истории развития хирургии на молочной железе от операции по W.S. Halsted до модифицированной техники по J.L. Madden и определения сторожевых лимфузлов мы можем наблюдать повышение качества жизни пациенток относительно снижения частоты проявления лимфедем.

Однако у пациенток, перенесших ту или иную мастэктомию, наблюдаются снижение самооценки, изменения в профессиональной сфере, появление раздражительности и чувства страха. Таким образом, уменьшение частоты появления лимфедемы и выраженной постоперационной травматизации не единственные составляющие качества жизни у пациенток с РМЖ. По данным исследований E. Frank и соавт. (1978), G.P. Maguire и соавт. (1978) и F. Meerwein (1981), удаление самой молочной железы ведет к утрате женственности, потере привлекательности и сексуальности, что также было подтверждено и опубликовано L. Aerts и соавт. (2014). В связи с этим классическая радикальная мастэктомия начала уступать место органосохранному лечению. Принимая во внимание, что психотерапия и наружное протезирование не устраняют вышеуказанные проблемы, а также учитывая, что всегда есть женщины с установленным РМЖ, которым противопоказано органосохранное лечение, все больший интерес вызывают реконструктивно-пластические операции молочной железы.

Реконструкция молочной железы подразумевает восстановление как формы, так и контуров органа, максимально приближенных к дооперационному уровню. Однако с учетом онкологической настороженности к реконструктивным операциям молочной железы предъявляются не только эстетические требования.

Следующим шагом повышения качества жизни пациенток, страдающих РМЖ, стало появление и развитие сберегающих мастэктомий, первой ступенью данных операций явились кожесберегающие радикальные мастэктомии, впервые описанные и выполненные в 1991 г. B.A. Toth и P. Lappert. В 1997 г. G.W. Carlson была предложена классификация разрезов для выполнения кожесохранной мастэктомии, успешно применяемой до настоящего времени. По данным исследования R.M. Simmons и соавт. (1999), выполнение кожесберегающей мастэктомии не приводит к увеличению частоты появления местных рецидивов. Типы кожных разрезов, предложенные G.W. Carlson в 1997 г. и апробированные R.M. Simmons в 1999 г., с одной стороны, подразумевают сохранение инфрамаммарной складки и значительной части кожного лоскута, с другой — удаление сосково-ареолярного комплекса (САК), что, в свою очередь, снижает окончательный эстетический результат.

B. Gerber и соавт. были первыми, кто описал сохранение САК при РМЖ. Что касается частоты местных рецидивов после САК-сберегающих мастэктомий, то подавляющее большинство исследований, проведенных в течение последних 10–15 лет, указывают на то, что вовлечение САК составляет не более 25 %. В свою очередь, A.M. Munhoz предложил классификацию разрезов при САК-сберегающих мастэктомиях. Несмотря на все преимущества САК-сберегающих мастэктомий, результат не всегда является предсказуемым. Основные проблемы связаны с увеличением количества послеоперационных осложнений, таких как проблемы заживления раны или ишемический некроз.

Перемещение собственных лоскутов пациентки не всегда предполагает проведение кожесберегающей или САК-сберегающей мастэктомии, так как имеется возможность сохранения кожи на самом перемещаемом лоскуте. Однако исключение симптома «заплатки» при проведении подкожной или кожесберегающей радикальной мастэктомии значительно улучшает эстетический результат выполняемой операции.

Учитывая, что типы разрезов, предложенные G.W. Carlson и A.M. Munhoz, зависят от локализации опухоли, актуальной является проблема «видимости» проведенной операции: видимые послеоперационные рубцы, разница в текстуре кожи или восстановленный САК, — все это приводит к меньшей степени удовлетворенности женщин.

Таким образом, добившись высоких результатов в восстановлении контуров, формы, объема и симметричности молочной железы, единственным элементом, выдающим проведенную операцию по поводу РМЖ, остается видимый послеоперационный рубец.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохранная операция, онкопластическая операция, кожесохранная мастэктомия, сосково-ареолярный комплекс, реконструкция молочной железы, осложнения, разрезы

The current pattern of reconstructive surgery for breast cancer

A.Kh. Ismagilov¹, A.R. Khamitov¹, A.S. Vanesyan²¹Department of Oncology, Radiology, and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;
11 Mushtari St., Kazan, 420012, Russia;²Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirsky Road, Kazan, 420029, Russia

In Russia, breast cancer (BC) occupies a leading place in the pattern of cancers, the incidence of which is 20.9 %, among the female population; in 2013 there were 60,717 new cases, including women under the age of 40 years (15 %).

While considering the history of the development of breast surgery from the operation performed by W.S. Halsted to its technique modified by J.L. Madden and the identification of sentinel lymph nodes, we can observe improved quality of life in patients in reference to the lower rate of the manifestation of lymphedemas.

However, patients who have undergone this or that mastectomy are observed to have lower self-appraisal scores, a change in their professional sphere, irritability and apprehensiveness. Thus, the decreased rate of the manifestation of lymphedema and obvious postoperative traumatization are not the only components of quality of life in patients with BC. According to the data obtained by E. Frank et al. (1978), G.P. Maguire et al. (1978), and F. Meerwein (1981), removal of the breast itself leads to a woman's loss of femininity, attractiveness, and sexiness, which was also confirmed and reported by L. Aerts et al. (2014). In this connection, classical radical mastectomy begins to give way to organ-sparing treatment. Taking into account that psychotherapy and external prosthetics do not alleviate the above problems and that there are always women with established BC who have contraindications to organ-sparing treatment, breast reconstructive plastic operations arouse more and more interest.

Reconstruction of the breast implies restoration of both its shape and contours to be maximally brought closer to its preoperative level. However, with regard to cancer alertness to breast reconstructive surgery, not only aesthetic requirements are imposed.

The next step in improving quality of life in patients with BC was the emergence and development of breast-sparing mastectomies, the first point of these operations were skin-sparing radical mastectomies that were first described and performed by B.A. Toth. P. Lappert in 1991. In 1997 G.W. Carlson proposed to classify incisions for skin-sparing mastectomy successfully used to the present day. The investigation conducted by R.M. Simmons et al. (1999) indicated that skin-sparing mastectomy did not result in an increase in the incidence of local recurrences. The types of skin incisions, which were offered by G.W. Carlson in 1997 and used by R.M. Simmons in 1999, imply the preservation of the inframammary crease and a major portion of a skin graft, on the one hand, and the removal of the nipple-areolar complex (NAC), on the other hand, which in turn diminishes the final aesthetic result.

B. Gerber et al. were the first to describe NAC preservation for BC. As regards the rate of local recurrences after NAC-sparing mastectomies, the vast majority of investigations performed in the past 10–15 years allude to the fact that NAC involvement is not more than 25 %. A.M. Munhoz in turn proposed a classification of incisions during NAC-saving mastectomies. In spite of all advantages of NAC-sparing mastectomies, their results are not always predictable. Main problems, such as wound healing difficulties or ischemic necrosis, are associated with the larger number of postoperative complications.

Transfer of the patient's own flaps does not always presume skin- or NAC-sparing mastectomy, as the possibility exists of preserving the skin on the most transferable flap. However, ruling out a patch symptom during subcutaneous or skin-sparing radical mastectomy considerably improves the aesthetic result of a performed operation.

Taking into consideration that the incision types offered by G.W. Carlson and A.M. Munhoz depend on the site of a tumor, the surgical visibility problem is of relevance: visible postoperative scars, a difference in the skin texture, or restored NAC, all cause the women less satisfied. Thus, by achieving good results in restoring the contours, shape, volume, and symmetry of the breast, a visible postoperative scar is the only element that reveals a performed operation for BC.

Key words: breast cancer, organ-sparing surgery, plastic surgery for cancer, skin-sparing mastectomy, nipple-areolar complex, breast reconstruction, complications, incisions

Введение

В мире в 2012 г., по данным GLOBOCAN, было зарегистрировано 14,1 млн новых случаев заболеваний и 8,2 млн случаев смерти от онкологических заболеваний. Частота встречаемости рака молочной железы (РМЖ) значительно отличается в различных странах, составляя от 8 случаев на 100 тыс. в Монголии и Бутане до 109,4 случая в Бельгии [1]. В США в 2014 г., согласно данным American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, зарегистрировано 232670 новых случаев заболевания и 40430 случаев смерти от РМЖ [2], а в Евросоюзе зарегистрировано 89300 случаев смерти от данной патологии [3].

В России РМЖ занимает лидирующую позицию в структуре онкологической патологии среди женско-

го населения с уровнем заболеваемости 20,9 %, в 2013 г. было выявлено 60717 случаев РМЖ, из которых 15 % составили женщины моложе 40 лет [4]. Качественная работа первичного онкологического кабинета, выявление опухолей молочных желез на ранних стадиях во время скрининговых обследований и профилактических осмотров обуславливают повышение уровня заболеваемости и уменьшение числа пациентов с III и IV стадиями [4]. Благодаря этому имеется картина снижения показателя смертности женского населения в России от злокачественных новообразований. Средний возраст умерших от злокачественных новообразований в России в 2003 и 2013 гг. составляет 63,3 и 65,7 года соответственно,

что говорит о положительной динамике в лечении РМЖ [4].

В Республике Татарстан также имеется тенденция к увеличению показателя заболеваемости в структуре онкопатологии женского населения, который в 2013 г. составил 76,59 на 100 тыс. населения, тогда как еще в 2003 г. этот же показатель достигал 57,21 [4].

В условиях активно развивающихся направлений химиолучевой терапии, постоянно увеличивающегося количества новых таргетных препаратов хирургический этап является неотъемлемой частью лечения РМЖ [5]. Учитывая увеличение числа женщин с установленным диагнозом РМЖ, демонстрирующих высокий показатель выживаемости на отдаленных сроках, возникают вопросы, касающиеся качества жизни, сниженного в результате радикального хирургического лечения.

История развития хирургии на молочной железе

При линейном рассмотрении истории развития хирургии на молочной железе от операции по W.S. Halsted до модифицированной техники по J.L. Madden и определения сторожевых лимфоузлов мы можем наблюдать повышение качества жизни пациенток относительно снижения частоты проявления лимфедем.

В 1891 г. W.S. Halsted описал технику, включающую удаление одним блоком молочной железы, обеих грудных мышц и лимфодиссекцию 1–3-го уровней, выполняющуюся в настоящее время по узкому ряду показаний, среди которых имеется врастание опухоли в большую грудную мышцу или вовлечение в процесс малой грудной мышцы. Однако, принимая во внимание инвалидизацию женщин и возникновение лимфостазов со стороны операции, в 1948 г. D. Patey и W. Dayson предложили футлярное удаление молочной железы, захватывающее фасцию большой грудной мышцы, удаление малой грудной мышцы и лимфодиссекцию 1–3-го уровней. Это способствовало улучшению заживления ран и снизило частоту развития лимфедем. В свою очередь, J.L. Madden в 1965 г. предложил еще менее травматичную технику, включающую в себя блочное удаление органа с захватом фасции большой грудной мышцы, подмышечную и межпекторальную лимфодиссекцию с сохранением обеих грудных мышц. В настоящее время используется модифицированная мастэктомия по J.L. Madden, при которой выполняется лимфодиссекция 1–3-го уровней с сохранением большой и малой грудных мышц [6]. Однако последним достижением в профилактике лимфедем и развития постмастэктомического синдрома является биопсия сторожевого лимфатического узла с применением радиоизотопа, впервые описанная и опубликованная в 1993 г. D.N. Krag и соавт. [7]. В настоящее время эта методика является операцией выбора, предоставляющей возможность предупредить сверхрадикальную лимфодиссекцию.

Однако у пациенток, перенесших ту или иную мастэктомию, наблюдаются снижение самооценки, изменения в профессиональной сфере, появление раздражительности и чувства страха [8]. Таким образом, уменьшение частоты появления лимфедемы и выраженной постоперационной травматизации не единственные составляющие качества жизни у пациенток с РМЖ. По данным исследований E. Frank и соавт. (1978), G.P. Maguire и соавт. (1978) и F. Meerwein (1981), удаление самой молочной железы ведет к утрате женственности, потере привлекательности и сексуальности, что также было подтверждено и опубликовано L. Aerts и соавт. (2014) [9]. В связи с чем следует отметить, что в течение последних десятилетий радикальная мастэктомия начала уступать органосохранному лечению РМЖ.

Учитывая относительную простоту исполнения органосохранных операций, их выбор ограничен соотношением объема молочной железы и размера опухоли, а также опасением пациенток по поводу появления местных рецидивов [10]. Рассматривая онкологический радикализм органосохранных операций, следует отметить неоднозначность мнений по поводу влияния местных рецидивов на общую выживаемость [11]. Несмотря на то, что результаты 6 рандомизированных исследований пациентов с инвазивным РМЖ доказали, что радикальная резекция в сочетании с радиотерапией приводит к такой же общей выживаемости, как при мастэктомии [12], не следует игнорировать первое исследование в этом направлении: “Guy’s wide excision study”, проведенное в 1960-х годах и указывающее на более низкую выживаемость в группе с органосохранными операциями [13]. Следовательно, неадекватная резекция первичных опухолей в пределах «подозрительных» границ в сочетании с субоптимальной радиотерапией могут привести не только к повышению частоты местных рецидивов, но и к ухудшению показателей выживаемости [12, 13].

Оценивая эстетические результаты органосохранных операций, следует отметить высокую долю деформаций молочной железы, которая, по данным некоторых авторов, составляет до 2/3 среди всех операций [14]. Таким образом, с одной стороны, необходимо соблюдать принципы онкологического радикализма, с другой — удаление большого объема молочной железы ведет к деформации органа и, как следствие, эстетически неприемлемому результату. С учетом интеграции принципов пластической хирургии в процесс восстановления формы молочной железы при онкопластических техниках данный вид операций является выходом из сложившейся ситуации. Однако применение онкопластических операций на практике ограничено также и отсутствием навыков и опыта хирурга, так как в некоторых странах, где онкопластическая хирургия выделена в качестве отдельной врачебной

специализации, подготовка врачей проходит в течение 3–5 лет, при этом в ординатуру принимаются онкологи-хирурги со стажем не менее 5 лет (Британия, Германия) [14].

Принимая во внимание, что психотерапия и хирургическое протезирование не устраняют вышеуказанные проблемы, а также учитывая, что всегда есть женщины с установленным РМЖ, которым противопоказано органосохранное лечение, все больший интерес вызывают реконструктивно-пластические операции молочной железы [15].

Реконструкция молочной железы подразумевает восстановление как формы, так и контуров органа, максимально приближенных к дооперационному уровню. Однако с учетом онкологической настороженности к реконструктивным операциям молочной железы предъявляются не только эстетические требования [15]. В настоящее время безопасность проведения реконструктивных операций на молочной железе, исполняемых с использованием собственных тканей (лоскутная реконструкция) или эндопротезов, статистически доказана и не вызывает сомнений [16]. Перемещение собственных лоскутов пациентки не всегда предполагает проведение кожесберегающей или подкожной мастэктомии, так как имеется возможность сохранения кожи на самом перемещаемом лоскуте. Однако исключение симптома «заплатки» при проведении подкожной или кожесберегающей радикальной мастэктомии значительно улучшает эстетический результат выполняемой операции [17].

До 1960-х годов хирурги отдавали предпочтение отсроченной реконструкции, остерегаясь лишних манипуляций в области опухолевого ложа после мастэктомии [18]. В 1962 г. B.S. Freeman первым выполнил подкожную мастэктомию [19], а в 1971 г. R.K. Snyderman и R.H. Guthrie [20] опубликовали результаты одномоментной реконструкции силиконовым имплантатом, расположенным под оставшимся после мастэктомии кожным конвертом. Данный подход быстро стал популярным и сохранял лидирующие позиции в течение последующего десятилетия, однако полученные результаты все еще оставались далеки от идеальных. Последнее объяснялось широкой резекцией кожного конверта во время радикальной мастэктомии, в результате чего восстановленная молочная железа была малых размеров, поэтому приходилось уменьшать контралатеральную молочную железу для достижения симметрии [18]. Со временем цели реконструктивной хирургии становились более уточненными, ожидания пациенток более высокими, а пластические хирурги пришли к выводу, что именно техника мастэктомии предопределяет эстетические результаты реконструкции молочной железы.

С учетом вышеописанного следующим шагом повышения качества жизни пациенток, страдающих

РМЖ, стало появление и развитие сберегающих мастэктомий, первой ступенью которых явились кожесберегающие радикальные мастэктомии, впервые описанные и выполненные в 1991 г. B.A. Toth и P. Lappert [21]. Данная техника стала революционной в своем роде, так как позволяла сохранить большой процент естественного кожного покрова, необходимого для последующей реконструкции.

В 1997 г. G.W. Carlson была предложена классификация разрезов для выполнения кожесохранной мастэктомии [22], успешно применяемая до настоящего времени [18].

Кожесохранная мастэктомия

Согласно исследованию G.W. Carlson, выбор варианта кожесохранной мастэктомии зависит от наличия послебиопсийных рубцов, топографо-анатомических показателей опухоли и метода дальнейшей реконструкции. Периареолярный разрез при 1-м типе кожесохранной мастэктомии применим при образованиях, верифицированных при помощи биопсии, характерной особенностью которой является закрытие раны в виде «теннисной ракетки» и в профилактических целях. При поверхностно расположенной опухоли с рядом расположенным послебиопсийным рубцом применяется кожесохранная мастэктомия 2-го типа. Однако при наличии аналогичной опухоли или рубца на отдаленном от ареолы расстоянии рекомендуется выполнение 3-го типа кожесохранной мастэктомии. В свою очередь, при гипертрофированных и плотных молочных железах при одномоментной масторедукции контралатеральной молочной железы приоритетным является выполнение 4-го типа кожесохранной мастэктомии. Однако именно при этом типе мастэктомии чаще всего образуется некроз в области Т-образного соединения [23].

Единого мнения по поводу выбора оптимального типа кожесохранной мастэктомии нет. Так, S. Kinoshita и соавт. отдают предпочтение 3-му типу [24], в то время как A.M. Farahat и соавт. считают наиболее оптимальным 2-й тип [25]. И все же выбор типа кожесохранной мастэктомии должен основываться на таких показателях, как топографо-анатомические параметры опухоли, вид планируемой реконструкции, а также осуществляться с учетом желаний пациента, при этом необходимо руководствоваться принципами максимального сохранения кожного конверта, уменьшения частоты послеоперационных некротических осложнений со стороны кожных лоскутов и локализацией рубцов в эстетически благоприятных зонах [26].

Учитывая, что целью реконструктивной хирургии молочной железы является достижение результата, максимально приближенного к первоначальному, т. е. воссоздание молочной железы, которая воспринимается как «естественная». Однако для этого следует

определить параметры «естественной» молочной железы [17].

Так параметры, определяющие «естественность» молочной железы, описали P. Blondeel и соавт. в 2009 г. [27]:

1) след молочной железы (breast footprint): основание молочной железы, проецирующееся на грудную стенку, включающее субмаммарную складку;

2) конус молочной железы (breast conus): форма, объем и проекция молочной железы;

3) кожный конверт молочной железы (skin envelope);

4) взаимосвязь 3 анатомических структур (след, конус, кожный конверт);

5) сосково-ареолярный комплекс (САК).

Отсутствие или изменение одного из этих параметров ведет к ухудшению окончательного эстетического результата. Ввиду того, что конус в основном состоит из паренхиматозных элементов и ткани молочной железы, он удаляется при всех видах мастэктомии. При классической радикальной мастэктомии происходит повреждение всех 5 компонентов, в то время как при подкожной и САК-сберегающей мастэктомии сохраняются все компоненты, кроме вышеуказанного конуса молочной железы. При кожносохранной мастэктомии сохраняются отпечаток молочной железы и кожный конверт [17]. Следовательно, чем больше структур повреждается, тем больше требуется восстановить во время операции и тем сложнее выполнить реконструкцию для достижения естественного вида молочной железы.

По данным исследования R.M. Simmons и соавт. (1999), выполнение кожносберегающей мастэктомии не приводит к увеличению частоты появления местных рецидивов [28]. Типы кожных разрезов, предложенные G.W. Carlson в 1997 г. и опробованные R.M. Simmons в 1999 г., с одной стороны, подразумевают сохранение инфрамаммарной складки и значительной части кожного лоскута, с другой — удаление САК, что, в свою очередь, снижает окончательный эстетический результат.

Мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса

Сохранение САК остается желательным при реконструктивных операциях на молочной железе как неотъемлемый эстетический компонент, однако сохранение терминальных отделов протоков, находящихся в соске, заведомо повышает риск местного рецидива. В. Gerber и соавт. были первыми, кто описал сохранение САК при РМЖ [29]. По данным R.M. Simmons, частота обнаружения опухолевых клеток в САК при радикальных мастэктомиях составила 10,6 %, причем при размерах первичной опухоли до 2 см, располагающейся на периферии, частота вовлечения

Таблица 1. Частота вовлечения САК в неопластический процесс

Авторы	Число пациентов, n	Вовлечение САК, %
R. Simmons и соавт. (2002) [30]	217	10,6
K. Sikand и соавт. (2005) [35]	220	7
J.Y. Petit и соавт. (2006) [36]	106	10
J. Rusby и соавт. (2008) [34]	130	24,6
A. Voltura и соавт. (2008) [37]	34	5,9
J. Wang и соавт. (2012) [38]	787	7

САК в опухолевый процесс снижалась до 6,7 % [30]. По данным исследования С. Laronga и соавт., вовлечение САК в опухолевый процесс произошло в 5,6 % случаев [31], а Н.А. Sense и соавт. установили, что при размерах опухоли до 2 см, находящейся на расстоянии не ближе 2,5 см от САК, отмечается самый низкий риск его поражения [32]. Одним из самых удобных методов определения возможности сохранения САК при одномоментных реконструктивных операциях на молочной железе является интраоперационное взятие ретроареолярного материала со срочным гистологическим исследованием [33]. Однако имеются исследования, предоставляющие данные об удовлетворенности внешним видом молочной железы после кожносберегающей мастэктомии с последующей реконструкцией и сохранением САК, не имеющие достоверных различий, что говорит о возможной равнозначности техник. Что касается частоты местных рецидивов после САК-сберегающих мастэктомий, то подавляющее большинство исследований, проведенных в течение последних 10–15 лет, указывают, что вовлечение САК составляет не более 25 % (табл. 1) [34].

Не последнюю роль в подобном расхождении результатов играет также способ забора материала для гистологического исследования. Традиционный забор одной резекционной линии в сагиттальном направлении приводит к снижению реальной частоты вовлечения САК, в то время как микроскопическое исследование нескольких коронарных и вертикальных срезов с большей вероятностью отражает истинное состояние САК [35].

Доказанными факторами риска, влияющими на вероятность вовлечения САК, являются размер и локализация опухоли, а также нодальный статус [31, 32]. Следовательно, тщательный подбор пациентов для данной процедуры поможет не только достичь максимально возможных эстетических результатов, но и снизить вероятность местных рецидивов благодаря соблюдению принципов онкологического радикализма в современных условиях.

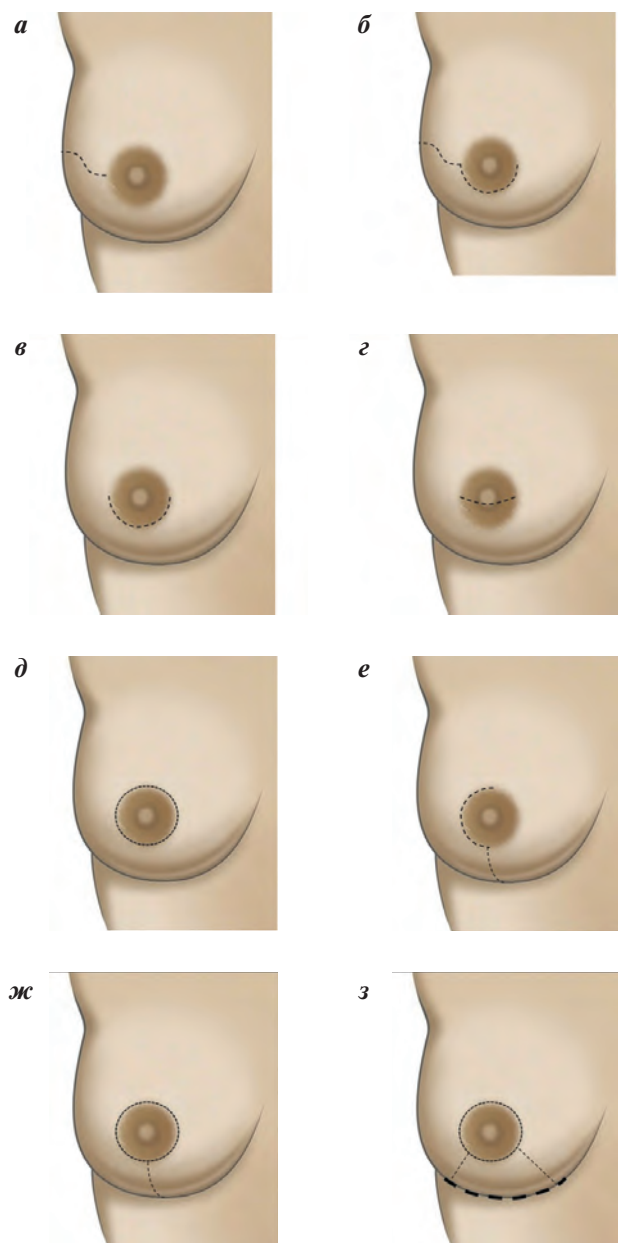


Рис. 1. Типы разрезов при САК-сберегающих мастэктомиях по А. М. Munhoz: а — радиальный латеральный разрез; б — периареолярный разрез с латеральным продолжением; в — полукружный разрез (верхний или нижний); г — трансареолярный разрез; д — циркулярный ареолярный (полный периареолярный) разрез; е — периареолярный разрез с вертикальным продолжением; ж — циркулярный ареолярный (полный периареолярный) разрез с вертикальным продолжением; з — разрез по типу масторедукции по R. Wise

В свою очередь, А. М. Munhoz [39] предложил классификацию разрезов при САК-сберегающих мастэктомиях (рис. 1).

Радиальный разрез — один из наиболее часто выполняемых при САК-сберегающих мастэктомиях. М. Endara и соавт. [40] сообщили, что из всех разрезов этот был выполнен почти в 46 % случаев. А. J. Stoller и соавт. [41] при исследовании 82 САК-сберегающих мастэктомий

описали, что наиболее распространенными и используемыми разрезами были радиальные и латеральные, начинающиеся снаружи САК. Согласно исследованию, эти разрезы позволяли получить оптимальный доступ к подмышечной области и внутренним грудным сосудам для наложения анастомозов при выполнении операции с применением свободного лоскута. В свою очередь, А. S. Colwell и соавт. выполнили и описали подход с нижне-латеральным разрезом, расположенным в наружном квадранте [42]. Также А. P. Chung и V. Sacchini оценили разрезы при САК-сберегающих мастэктомиях, большая часть которых была комбинацией периареолярного и радиального разрезов [43]. Также авторы сообщили о выполнении САК-сберегающих мастэктомий через различные разрезы, однако периареолярный с радиальным продолжением использовался в 42 % случаев [44]. А. Wijayanayagam и соавт. [45] при исследовании 64 случаев САК-сберегающих мастэктомий, выполненных у 43 пациенток, оценили как технические аспекты, так и хирургический результат. Используя различные типы разрезов, авторы заметили, что радиальный обеспечивал лучший доступ и имел наилучший прогноз относительно жизнеспособности САК без некроза. Несмотря на преимущества, некоторые авторы являются противниками этого подхода ввиду эстетических недостатков, в частности рубца, видимого в косой и боковой проекциях [46].

Вторым по частоте проведения разрезом является периареолярный. По данным М. Endara и соавт. [40], они составляют около 27 % всех разрезов при выполнении САК-сберегающих мастэктомий. Основное преимущество такого типа разрезов связано со скрытием послеоперационного рубца, что, в свою очередь, ведет к более удовлетворительному результату. Однако, несмотря на преимущества данного типа разрезов, они применимы у пациенток с небольшим объемом молочной железы с соответствующим диаметром САК. У пациенток с большим диаметром САК и нептозированной молочной железой возможно выполнение полукружного разреза. А. Rivolin [47] при исследовании 22 пациенток, перенесших САК-сберегающую мастэктомию, оценили выгоду периареолярного разреза, ассоциированного с мастопексией, при птозированных молочных железах. Всем пациенткам в группе с периареолярным доступом была проведена одноэтапная реконструкция, в то время как двухэтапный подход был применен у 20 % пациенток. Количество осложнений было выше в группе периареолярного доступа, хотя различия были незначительными. Однако частым грозным осложнением САК-сберегающей мастэктомии с использованием периареолярного доступа является некроз САК. L. Regolo [48] при исследовании 32 САК-сберегающих мастэктомий с периареолярным доступом наблюдал высокий показатель осложнений со стороны САК, составляющий около 60 %.

Субмаммарный разрез — третий по частоте встречаемости при выполнении САК-сберегающих мастэктомий. Согласно М. Endara [40], такой тип составляет почти 20 % всех разрезов, выполняемых при САК-сберегающих мастэктомиях. К.М. Blechman и соавт. [49] при исследовании 55 САК-сберегающих мастэктомий, проведенных субмаммарным доступом, оценили технические аспекты и результаты. Согласно исследованию, преимущество разреза связано со скрыванием послеоперационного рубца, также такой тип является самым отдаленным от САК, что, в свою очередь, снижает риск нарушения его кровоснабжения. А.Ж. Stoller и соавт. [41] отметили некоторые недостатки субмаммарного разреза. Согласно исследованию, при выборе такого типа САК-сберегающей мастэктомии проблематичным является доступ к сосудам, также он является подходящим для реконструкции только имплантатом. Кроме того, они сообщили о неадекватной диссекции в области САК, а также верхних квадрантов. А. Wijayanayagam и соавт. [45] рекомендовали производить разрез длиной не менее 10 см, так как это способствует более легкому выворачиванию кожи для адекватной визуализации субареолярной области. Техническое ограничение, трудность визуализации субареолярной области и неадекватная резекция в области верхних квадрантов отталкивают некоторых авторов от субмаммарного разреза при выборе типа САК-сберегающей мастэктомии [41, 42, 50].

Ранее разрез по типу масторедукции был описан для планирования кожносберегающей/САК-сберегающей мастэктомии у пациенток с птозированной молочной железой [21], он также является 4-м типом кожносхранной мастэктомии по классификации G.W. Carlson [22]. Согласно М. Endara [40], такой вид доступа составляет около 4 % при выполнении САК-сберегающей мастэктомии. Главные преимущества связаны с адекватным хирургическим доступом у пациенток с молочными железами больших объемов, имеющих умеренный или выраженный птоз. Другое потенциальное преимущество связано с уменьшением кожного конверта и мертвого пространства между кожей и имплантатом. В свою очередь, А.М. Munhoz и соавт. [50] сообщили о применении масторедукционного разреза почти в 35 % проведенных САК-сберегающих мастэктомий. Однако, несмотря на свои преимущества, эта техника имеет некоторые недостатки, включающие ишемизацию кожных лоскутов в области субмаммарной складки и Т-образного сочленения [50]. Согласно В.А. Toth и Р. Lappert [21], этот момент является важным и частым, так как хирург, производя диссекцию ткани молочной железы, истончает кожные лоскуты, что, в свою очередь, приводит к нарушению их кровоснабжения. Таким образом, техника требует близкого сотрудничества между хирургами-онкологами и реконструктивными хирургами.

У пациенток с выраженным птозом А.М. Munhoz и соавт. [50] предлагают технику с использованием нижней питающей ножки, так как хорошо кровоснабжаемая ножка обеспечивает стабильное прикрытие имплантата мягкими тканями, тем самым защищая его от экстраузии и экспозиции. В свою очередь, М.В. Nava и соавт. [51] в группе из 28 пациентов с птозированной молочной железой предложили использовать комбинацию лоскутной техники с реконструкцией силиконовым имплантатом.

Несмотря на все преимущества САК-сберегающих мастэктомий, результат не всегда является предсказуемым. Основные проблемы связаны с увеличением количества послеоперационных осложнений, таких как проблемы заживления раны или ишемический некроз (табл. 2) [48, 50].

Некоторые авторы предполагают, что сопутствующие заболевания могут являться факторами, повышающими риск развития осложнений [22, 50, 54]. А.Л. Komorowski и соавт. [54], проанализировав эти факторы, пришли к выводу, что возраст пациентов моложе 45 лет обуславливает снижение риска развития некротических осложнений. В свою очередь, А.М. Munhoz в своем исследовании [50] не наблюдал связи между возрастом больных и развитием некроза САК. Однако анализ показал значительно более высокий уровень осложнений у пациенток, имеющих избыточный вес или ожирение, а также гипертоническую болезнь. Кроме того, пациенты, имеющие избыточный вес, могут иметь дополнительные осложнения, ассоциированные с различного рода васкулопатиями.

Таким образом, САК-сберегающие мастэктомии, не являясь новым понятием в арсенале реконструктивных хирургов, в последнее время становятся более частым выбором для пациенток, особенно молодого возраста,

Таблица 2. Частота полного и частичного некроза САК

Авторы	Число пациенток, n	Некроз САК	
		полный, n	частичный, n
J.Y. Petit и соавт. (2009) [52]	1001	35	55
S.L. Spear и соавт. (2011) [53]	49	3	3
A. Voltura и соавт. (2008) [37]	51	0	0
A. Wijayanayagam и соавт. (2008) [45]	64	3	10
S. Paerke и соавт. (2009) [33]	109	1	23
A.M. Munhoz и соавт. (2013) [50]	158	1	8

страдающих РМЖ. Этот подход позволяет добиться удовлетворительных эстетических результатов в условиях онкологической настороженности. В целом выбор восстановительной процедуры требует тщательного индивидуального подхода к каждому пациенту с учетом следующих показателей: объем молочной железы, степень птозирования, диаметр ареолы, непосредственное предпочтение и ожидание самой пациентки, сопутствующие заболевания, а также опыт самого хирурга.

Также актуальной является проблема «видимости» проведенной операции: видимые послеоперационные рубцы при различного рода кожносберегающих или САК-сберегающих мастэктомиях, разница в текстуре кожи при выполнении реконструкции лоскутной техникой или восстановленный САК, приводя к меньшей степени удовлетворенности женщин [55]. В частности, заметные послеоперационные рубцы приводят к таким психосоциальным проблемам, как реакция типа посттравматического стресса, потеря самооценки и стигматизация [56].

Лучшей профилактикой выраженного рубцеобразования является планирование разрезов с учетом архитектоники коллагеновых волокон кожи [57]. Таким образом, разрезы, параллельные относительно как лангеровских, так и динамических линий Kraissl [58], показывают лучшие эстетические результаты с минимальной вероятностью образования гипертрофических или келоидных рубцов. Следующим важнейшим фактором, влияющим на «видимость» рубцов, является локализация разрезов в эстетически благоприятных зонах: в периареолярной зоне, области инфрамаммарной складки и аксиллярной области. В меньшей степени, но также подходит граница нижних квадрантов молочной железы, которая является относительно «невидимой» зоной при вертикальном

положении пациента [59]. И последним фактором, влияющим на выраженность и видимость рубцов, является их длина. Разрезы должны иметь максимально короткую протяженность, при этом обеспечивая оптимальный доступ как к опухоли, так и к регионарным лимфатическим узлам [57].

Учитывая вышеизложенное, выбор техники и типа разреза при выполнении той или иной сберегающей мастэктомии в зависимости от топографо-анатомических показателей опухоли, эстетически благоприятных зон, показателей самой молочной железы, непосредственного предпочтения самой пациентки, сопутствующих заболеваний, а также опыта хирурга в значительной степени могут влиять на окончательный эстетический результат при выполнении одномоментной реконструкции молочной железы.

Заключение

Таким образом, сохранение кожного конверта и инфрамаммарной складки при кожносберегающих мастэктомиях, САК при САК-сберегающих мастэктомиях позволяет выполнить реконструкцию молочной железы на качественно новом техническом уровне. Однако сверхрадикальные требования, отсутствие объективных данных о частоте вовлечения кожи в злокачественный процесс в зависимости от характеристик первичной опухоли и ее расстояния от кожи, неопределенность в показаниях к резекции кожного лоскута в проекции опухоли в свете растущих потребностей и пожеланий пациенток касательно эстетических результатов реконструкции заставляют хирургов-онкологов проводить дальнейшие исследования в пользу более щадящих методов мастэктомии и переноса послеоперационных рубцов в эстетически приемлемые зоны.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC, 2012.
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures. Atlanta, 2014.
3. Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F. et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol* 2014;25(8):1650–6.
4. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. (In Russ.)].
5. Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы. СПб., 1993. С. 39. [Semiglazov V.F. Treatment of the mammary gland cancer. Saint-Petersburg, 1993. P. 39. (In Russ.)].
6. Практическая маммология. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летагина. М.: Практическая медицина, 2007. [Practical mammology. Ed. by M.I. Davydov, V.P. Letyagin. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2007. (In Russ.)].
7. Krag D.N., Weaver D.L., Alex J.C., Fairbank J.T. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2(6):335–40.
8. Lataksi M., Kulik T.B., Skórzyńska H., Zolnierczuk-Kieliszek D. Social consequences of breast cancer in women suffering from the disease. *Wiad Lek* 2001;54(7–8):391–8.
9. Aerts L., Christiaens M.R., Enzlin P. et al. Sexual functioning in women after mastectomy versus breast conserving therapy for early-stage breast cancer: a prospective controlled study. *Breast* 2014;23(5):629–36.
10. Шушпанова О.В. Психические расстройства у больных раком молочной железы. Журнал неврологии и психиатрии 2011;(3):87–91. [Shushpanova O.V. Mental impairments at patients with ammary gland cancer. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* = Journal of Neurology and Psychiatry 2011;(3):87–91. (In Russ.)].
11. Mascaro A., Farina M., Gigli R. et al. Recent advances in the surgical care of breast. *World J Surg Oncol* 2010;8:5.

12. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16): 1233–41.
13. Fentiman I.S. Long-term follow-up of the first breast conservation trial: Guy's wide excision study. *Breast* 2000;9(1):5–8.
14. Urban C., Anselmi K.F., Kuroda F., Schwartz J.C. Oncoplasty as the standard of care in breast cancer surgery. *Eur Oncol Haematol* 2014;1(10):43–7.
15. Блохин С.Н., Портной С.М., Лактионов К.П. Первичная реконструкция молочной железы при раке. Материалы 7-го Российского онкологического конгресса. М., 2003. С. 94–6. [Blokhin S.N., Portnoy S.M., Laktionov K.P. Initial reconstruction of the mammary gland at cancer. Materials of the 7th Russian Oncologic Congress. Moscow, 2003. Pp. 94–6. (In Russ.)].
16. Исмагилов А.Х., Хасанов Р.Ш., Гимранов А.М. и др. Роль реконструктивно-пластических операций в хирургическом лечении больных раком молочной железы. Материалы IX Международного конгресса. Казань, 2009. С. 86–7. [Ismagilov A.Kh., Khasanov R.S., Gimranov A.M. et al. Role of reconstructive & plastic operations in the surgical treatment of patients with cancer of mammary gland. Materials of the IX International Congress. Kazan, 2009. Pp. 86–7. (In Russ.)].
17. Salgarello M., Visconti G., Barone-Adesi L. One-stage immediate breast reconstruction with implants in conservative mastectomies breast reconstruction. In: *Breast reconstruction, current techniques*. Salgarello M. (ed.). Rijeka, Croatia: In-Tech, 2012. Pp. 49–82.
18. Zurrida S., Bassi F., Arnone P. The changing face of mastectomy (from mutilation to aid to breast reconstruction). *Int J Surg Oncol* 2011;2011:980158.
19. Freeman B.S. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. *Plast Reconstr Surg* 1962;30:670–82.
20. Snyderman R.K., Guthrie R.H. Reconstruction of the female breast following radical mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 1971;47(6):565–7.
21. Toth B.A., Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87(6):1048–53.
22. Carlson G.W., Bostwick J. 3rd, Styblo T.M. et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg* 1997;225(5):570–5.
23. Carlson G.W. Technical advances in skin sparing mastectomy. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:396901.
24. Kinoshita S., Kyoda S., Hirano A. et al. Clinical comparison of four types of skin incisions for skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Surg Today* 2014;44(8):1470–5.
25. Farahat A.M., Hashim T., Soliman H.O. et al. Skin sparing mastectomy: Technique and suggested methods of reconstruction. *J Egypt Natl Cancer Inst* 2014;26(3):153–9.
26. Tokin C., Weiss A., Wang-Rodriguez J. Oncologic safety of skin-sparing and nipple-sparing mastectomy: a discussion and review of the literature. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:921821.
27. Blondeel P.N., Hijawi J., Depypere H. et al. Shaping the breast in aesthetic and reconstructive breast surgery: an easy three-step principle. *Plast Reconstr Surg* 2009;123(2):455–62.
28. Simmons R.M., Fish S.K., Gayle L. et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999;6(7):676–81.
29. Gerber B., Krause A., Reimer T. et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003;238(1):120–7.
30. Simmons R.M., Brennan M., Christos P. et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002;9:165–8.
31. Laronga C., Kemp B., Johnston D. et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609–13.
32. Cense H.A., Rutgers E.J., Lopes Cardozo M. et al. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol* 2001;27:521–6.
33. Paepke S., Schmid R., Fleckner S. et al. Subcutaneous mastectomy with conservation of the nipple-areola skin: broadening the indications. *Ann Surg* 2009;250(2):288–92.
34. Rusby J.E., Brachtel E.F., Othus M. et al. Development and validation of a model predictive of occult nipple involvement in women undergoing mastectomy. *Br J Surg* 2008;95:1356–61.
35. Sikand K., Lee A.H., Pinder S.E. et al. Sections of the nipple and quadrants in mastectomy specimens for carcinoma are of limited value. *J Clin Pathol* 2005;58:543–5.
36. Petit J.Y., Veronesi U., Orecchia R. et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96:47–51.
37. Voltura A.M., Tsangaris T.N., Rosson G.D. Nipple sparing mastectomy: critical assessment of 51 procedures and implications for selection criteria. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12): 3396–401.
38. Wang J., Xiao X., Wang J. et al. Predictors of nipple-areolar complex involvement by breast carcinoma: histopathologic analysis of 787 consecutive therapeutic mastectomy specimens. *Ann Surg Oncol* 2012;19: 1174–80.
39. Munhoz A.M., Montag E., Roberto J.F., Gemperli R. Immediate nipple-areola-sparing mastectomy reconstruction. *World J Clin Oncol* 2014;5(3):478–94.
40. Endara M., Chen D., Verma K. et al. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:1043–54.
41. Stoller A.J., Sullivan S.K., Dellacroce F.J. Technical considerations in nipple-sparing mastectomy: 82 consecutive cases without necrosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1341–7.
42. Colwell A.S., Gadd M., Smith B.L., Austen W.G. An inferolateral approach to nipple-sparing mastectomy: optimizing mastectomy and reconstruction. *Ann Plast Surg* 2010;65:140–3.
43. Chung A.P., Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: where are we now? *Surg Oncol* 2008;17:261–6.
44. Garcia-Etienne C.A., Cody III H.S., Disa J.J. et al. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. *Breast J* 2009;15:440–9.
45. Wijayanayagam A., Kumar A.S., Foster R.D., Esserman L.J. Optimizing the total skin-sparing mastectomy. *Arch Surg* 2008;143: 38–45.
46. Sahin I., Isik S., Alhan D. et al. Onestaged silicone implant breast reconstruction following bilateral nipple-sparing prophylactic mastectomy in patients at high-risk for breast cancer. *Aesthetic Plast Surg* 2013;37: 303–11.
47. Rivolin A., Kubatzki F., Marocco F. et al. Nipple-areola complex sparing mastectomy with periareolar pexy for breast cancer patients with moderately ptotic breasts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:296–303.
48. Regolo L., Ballardini B., Gallarotti E. et al. Nipple sparing mastectomy: an innovative skin incision for an alternative approach. *Breast* 2008;17:8–11.
49. Blechman K.M., Karp N.S., Levovitz C. et al. The lateral inframammary fold incision for nipple-sparing mastectomy: outcomes from over 50 immediate implant-based breast reconstructions. *Breast J* 2013;19:31–40.
50. Munhoz A.M., Aldrighi C.M., Montag E. et al. Clinical outcomes following nipple-areola-sparing mastectomy with immediate implant-based breast reconstruction: a 12-year experience with an analysis of patient and breast-related factors for complications. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140:545–55.
51. Nava M.B., Cortinovis U., Ottolenghi J. et al. Skin-reducing mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:603–10.

52. Petit J.Y., Veronesi U., Orecchia R. et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat* 2009;117: 333–8.
53. Spear S.L., Willey S.C., Feldman E.D. et al. Nipplesparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. *Plast Reconstr Surg* 2011;128:1005–14.
54. Komorowski A.L., Zanini V., Regolo L. et al. Necrotic complications after nipple- and areola-sparing mastectomy. *World J Surg* 2006;30:1410–3.
55. Wang F., Peled A.W., Garwood E. Total skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: an evolution of technique and assessment of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2014;10(21):3223–30.
56. Bayat A., McGrouther D.A., Ferguson M.W. Skin scarring. *BMJ* 2003;7380(326):88–92.
57. Dixon J.M. *Breast surgery*. Philadelphia: Elsevier, 2009. P. 312.
58. Kraissl C.J. The selection of appropriate lines for elective surgical incisions. *Plast Reconstr Surg* 1951;8: 1–28.
59. Lowery J.C., Wilkins E.G., Kuzon W.M., Davis J.A. Evaluations of aesthetic results in breast reconstruction: an analysis of reliability. *Ann Plast Surg* 1996;6(36): 601–6.

Торакоэпигастральный лоскут для реконструкции молочной железы при раке

А.Д. Зикийходжаев, Э.К. Сарибекян, Е.А. Рассказова

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России;
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

Реконструктивные операции при раке молочной железы (РМЖ) являются неотъемлемым методом реабилитации онкологических больных. Реконструкция молочной железы может быть отсроченной или одномоментной.

В статье представлено описание использования торакоэпигастрального лоскута для реконструкции молочной железы при раке. Операция подразумевает замещение удаленного объема (после радикальной резекции молочной железы) и кожи молочной железы соседними тканями, прилежащими к субмаммарной складке со стороны передней брюшной стенки. Операция показана при локализации опухоли в нижних отделах молочной железы, ближе к коже, в сочетании с небольшим размером молочной железы.

В статье представлен клинический пример данной операции. Подробно описана операция, получен хороший косметический результат.

Преимущества применения торакоэпигастрального лоскута заключаются в простоте техники его выполнения, хорошем кровоснабжении, донорская рана легко ушивается благодаря возможной широкой отсепаровке прилежащей кожно-подкожной клетчатки. Недостатки метода состоят в ограниченном объеме и необходимости тщательного контроля за прободающими ветвями верхней надчревной артерии. Таким образом, торакоэпигастральный лоскут может быть применим при выполнении реконструктивно-пластических операций по поводу РМЖ с соблюдением необходимых требований к формированию лоскута, корректное отношение к питающим лоскут сосудам практически исключает возможные осложнения с его приживлением.

Несомненно, реконструктивно-пластические операции при РМЖ при показаниях и технических возможностях являются необходимым компонентом хирургического лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, одномоментная реконструкция, хирургическое лечение, торакоэпигастральный лоскут, реабилитация, косметические результаты

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-4-35-38

Thoraco-epigastric flap for breast reconstruction in cancer

A.D. Zikiryakhodzhayev, E.K. Saribekyan, E.A. Rasskazova

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – Branch of National Medical Radiological Research Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia

Reconstructive surgery for breast cancer are an integral method of rehabilitation of cancer patients. Breast reconstruction may be delayed and instantaneous.

The article presents a description of the thoraco-epigastric flap for breast reconstruction in cancer. The operation involves the replacement of the remote volume (after radical resection of the breast) and the breast skin adjacent tissues adjacent to the inframammary crease from the side of the anterior abdominal wall. Surgery is indicated when the tumor in the lower parts of the breast, closest to the skin, in combination with small size breast cancer.

The article presents a clinical example of this operation. Described in detail the operation, received a good cosmetic result.

The advantage of the application of thoraco-epigastric flap is in the simplicity of the technique of its execution, good blood supply, donor wound is easily sutured due to the possible wide separating cellular adjacent skin and subcutaneous tissue. The disadvantage of this method is limited and the need for careful monitoring of perforating branches of the upper epigastric artery. Thus, thoraco-epigastric flap, can be applicable when performing reconstructive operations for breast cancer in compliance with the necessary requirements for the formation of the flap and the correct attitude to feeding the flap vessels, and virtually eliminates possible complications with the healing of the flap.

Undoubtedly, reconstructive plastic surgery for breast cancer, during the testimony and technical capabilities, are an essential component of surgical treatment.

Key words: breast cancer, breast reconstruction, immediate reconstruction, surgical treatment, thoraco-epigastric flap, rehabilitation, cosmetic results

Введение

Реконструктивные операции при раке молочной железы (РМЖ) являются неотъемлемым методом реабилитации онкологических больных. Реконструкция молочной железы может быть отсроченной или одномоментной. Торакоэпигастральный лоскут применим для обоих видов реконструкции. Операция подразумевает замещение удаленного объема и кожи молочной железы соседними тканями, прилежащими к субмаммарной складке со стороны передней брюшной стенки. О применении данного лоскута на медиальной питающей ножке первым сообщил Н. Bohmert в 1974 г. На основе результатов ангиографических исследований, проведенных как на трупах, так и на живых людях, Н. Bohmert считает, что лоскут может рассматриваться как осевой, поскольку одна из ветвей верхней надчревной артерии проходит по его оси. Кровоснабжение лоскута обеспечивают концевые ветви внутренней артерии молочной железы и перфорирующие прямую мышцу ветви верхней надчревной артерии. Лоскут, предложенный Н. Bohmert, лучше всего использовать, если послеоперационный рубец после мастэктомии проходит вертикально или по диагонали. Верхняя линия иссечения лоскута проходит в субмаммарной складке, нижняя — на расстоянии 8–10 см от верхней, параллельно ей. Согласно Н. Bohmert, соотношение длины и ширины лоскута может составлять 2:1, вершина лоскута может достигать средней подмышечной линии (рис. 1).

Подробное описание и технические особенности формирования лоскута описаны в 1977 г. американским хирургом T.D. Cronin, который обратил внимание на то, что если послеоперационный рубец после ампутации железы переходит за субмаммарную складку на область прямой мышцы живота, то можно предположить, что повреждены ветви верхней надчревной артерии, т. е. взятый с этого участка лоскут не будет

жизнеспособным. Выделение лоскута необходимо начинать с его вершины. При отсепаровке у основания питающей ножки нельзя выходить за край прямой мышцы, иначе будут повреждены перфорирующие мышцу сосуды, кровоснабжающие лоскут. Данная методика применима для отсроченной реконструкции молочной железы у пациенток с небольшим размером молочных желез [1, 2].

О хороших результатах пересадки медиального торакоабдоминального лоскута у 38 женщин сообщали J.S. Davis и соавт. (1977). Н. Bohmert в 1982 г. сообщил уже о 80 случаях успешных вмешательств. Вариант лоскута Н. Bohmert, расположенного латеральнее, описали Н. Holmström и С. Lossing (1986) под названием “lateral thoracodorsal flap”. Ножка этого лоскута располагается несколько кпереди от передней подмышечной складки, а конец его приходится на спинную поверхность туловища. Такой лоскут, независимо от характера мастэктомического рубца, используют для формирования латеральной части молочной железы [3, 4].

Техника выполнения операции

Операция показана при небольшом размере молочной железы при локализации опухоли в ее нижних отделах, ближе к коже. То есть в случаях, когда необходимо иссечение кожного лоскута с сегментом молочной железы, а оставшейся ее части не хватит для формирования эстетически адекватной молочной железы.

Закрытие полученного дефекта путем перемещения кожного лоскута с других квадрантов затруднительно из-за дефицита кожи и возможных отрицательных эстетических результатов при формировании молочной железы.

Мы приводим последовательность выполнения различных этапов хирургического вмешательства на примере пациентки, оперированной в МНИОИ им. П.А. Герцена.

Больная К., 52 года. Диагноз при поступлении: рак правой молочной железы I стадии (сT1N0M0). Трижды негативный молекулярно-генетический подтип.

При обследовании лучевыми методами диагностики и пальпаторно определяется опухолевый узел размером 2 см в диаметре, который локализуется в нижне-наружном квадранте.

12.01.2015 выполнена операция в объеме радикальной резекции правой молочной железы с одномоментной реконструкцией торакоэпигастральным лоскутом. До операции с помощью доплерографии произведена разметка сосудов в проекции выхода на грудную стенку верхней надчревной артерии. С учетом особенности кровообращения решено использовать лоскут на латеральной ножке (рис. 2).

Этапы операции представлены на рис. 3–5. Сначала удаляют часть молочной железы с опухолевым узлом.

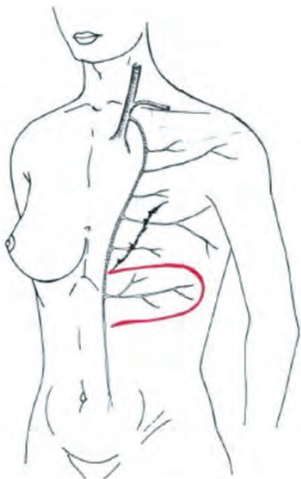


Рис. 1. Лоскут Bohmert на медиальной питающей ножке



Рис. 2. Предоперационная разметка торакоэпигастрального лоскута



Рис. 3. Кожный разрез над опухолевым узлом правой молочной железы

Ткань железы рассекают на всю глубину до наружной фасции большой грудной мышцы с иссечением подлежащих отделов фасции. Сектор молочной железы удаляют вместе с участком кожи, содержащим пункционный канал от трепан-биопсии, выполненной в процессе дооперационного обследования (см. рис. 3). Выполняют срочное гистологическое исследование краев резекции, интраоперационную маркировку рентгеноконтрастными клипсами ложа опухоли для последующей лучевой терапии. Через отдельный разрез в подмышечной области удаляют подключично-подмышечную клетчатку с лимфоузлами. Через контрпертуру в подмышечную область устанавливают дренажную трубку.

Далее после радикальной резекции выполняют кожный разрез в торакоэпигастральной зоне и лоскут иссекают до глубокой фасции. Лоскут формируется от вершины к основанию. В целях предотвращения ослабления брюшной стенки глубокую фасцию не разрушают (рис. 6). Все мелкие перфорантные сосуды, кровоснабжающие боковые части торакоэпигастрального лоскута, тщательно коагулируют.

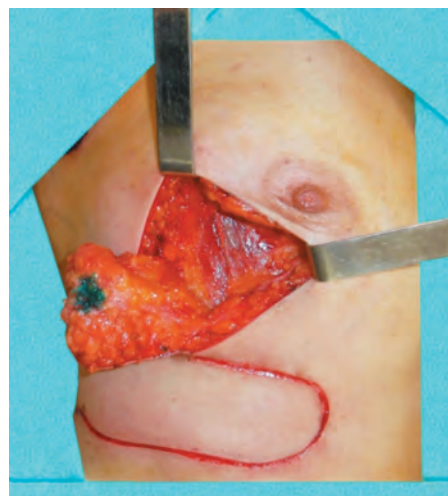


Рис. 4. Удаляемая часть молочной железы с опухолевым узлом (маркирован красителем)



Рис. 5. Удаленный макропрепарат молочной железы. Проекция опухоли маркирована красителем

В отдельных ситуациях, когда удаляется небольшое количество кожи молочной железы, для формирования линейного рубца без «заплатки» достаточно и оставшейся кожи, после мобилизации торакоэпигастрального лоскута возможна его полная деэпителизация. В нашем случае использовали кожно-жировой лоскут (рис. 7).

Полученный лоскут переместили в область дефицита ткани молочной железы и фиксировали к ней узловыми швами. Основание лоскута фиксировано к краю подлежащей большой грудной мышцы (в проекции субмаммарной борозды) для исключения возможного сглаживания и смещения складки в отсроченном послеоперационном периоде. Далее сопоставляют и сшивают лоскут с прилежащими тканями железы, а затем накладывают внутрикожный непрерывный шов.

В результате операции удалось достичь симметрии молочных желез, сосково-ареоларные комплексы находятся на одном уровне. Косметический эффект хороший (рис. 8).



Рис. 6. Выделение торакоэпигастрального лоскута



Рис. 7. Перемещение торакоэпигастрального лоскута и закрытие дефекта

Заключение

Преимущества применения торакоэпигастрального лоскута заключаются в простоте техники его выполнения, хорошем кровоснабжении, донорская рана легко ушивается благодаря возможной широкой отсепаровке прилежащей кожно-подкожной клетчатки. Недостатки метода состоят в ограниченном объеме и необходимости тщательного контроля за прободающими ветвями верхней надчревной артерии.

Таким образом, торакоэпигастральный лоскут может быть применим при выполнении реконструктивно-пластических операций по поводу РМЖ с соблюдением необходимых требований к формированию лоскута, корректное отношение к питающим лоскут сосудам практически исключает возможные осложнения с его приживлением.

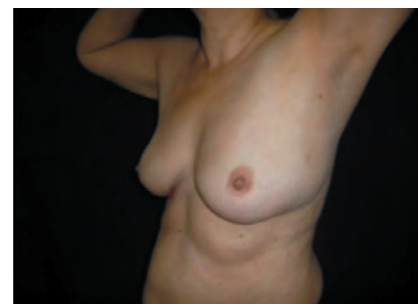


Рис. 8. Вид пациентки через 2 нед после радикальной резекции правой молочной железы с одномоментной реконструкцией торакоэпигастральным лоскутом

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Золтан Я. Реконструкция женской молочной железы. Будапешт, 1989. [Zoltan Ya. Reconstruction of the women mammary gland. Budapest, 1989. (In Russ.)].
2. Oncoplastic breast surgery: a guide to clinical practice. Fitzal F., Schrenk P. (eds.). Vienna: Springer-Verlag, 2015.
3. Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хамитов А.Р., Камалетдинов И.Ф. Онкопластическая хирургия молочной железы:

- основы, классификация, алгоритм выполнения. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(4):37–45. [Ismagilov A.Kh., Vanesyan A.S., Hamitov A.R., Kamaletdinov I.F. Oncoplastic surgery of the mammary gland: elements, classification, performance algorithm. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2014;(4):37–45. (In Russ.)].

4. Малыгин С.Е., Малыгин Е.Н., Рускова Н.Г. Реконструктивно-пластические вмешательства при раке молочной железы. Новые стандарты и перспективы. Практическая онкология 2010;11(4):253–7. [Malygin S.E., Malygin E.N., Ruskova N.G. Reconstructive and plastic interferences at the mammary gland cancer. New standards and prospects. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2010;11(4):253–7. (In Russ.)].

Значение инфрамаммарной складки для реконструкции молочной железы и методы ее восстановления (обзор литературы)

И.Ф. Камалетдинов^{1, 2}, А.Х. Исмагилов¹

¹Кафедра онкологии, радиологии и паллиативной медицины ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11;

²ГАУЗ РКОД Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029, Казань, Сибирский тракт, 29

Контакты: Ильнур Фаритович Камалетдинов ilnur-faritovich@mail.ru

Применение тканевых экспандеров благодаря своей простоте и эффективности на сегодняшний день является самым распространенным методом для реконструкции молочной железы. Однако во время этой процедуры частой проблемой является отсутствие инфрамаммарной складки (ИМС), которая разрушается во время радикального лечения онкологического заболевания, что препятствует достижению симметрии с контралатеральной молочной железой. ИМС является важным компонентом привлекательного и эстетически нормального внешнего вида молочной железы, так как она играет значительную роль в образовании и поддержании ее формы, является одним из самых важных элементов естественного проявленияптоза груди, а также обеспечивает нижнюю поддержку для субпекторально расположенных эндопротезов, что препятствует их мальпозиции. Если ИМС слабо выражена, несимметрично расположена или сместилась в послеоперационном периоде, то практически на все остальные контуры оказывается негативное влияние, включая форму верхнего и нижнего полюса, расположение груди на грудной клетке и степень симметрии с контралатеральной молочной железой. Таким образом, развитие и освоение хирургических методов, которые надлежащим образом реконструируют и сохраняют позиции этой структуры, является крайне необходимым компонентом успешного эстетического результата реконструктивной операции. В данной работе проанализировано значение ИМС для реконструкции молочной железы, в том числе произведен обзор современных методов ее восстановления.

Ключевые слова: реконструкция молочной железы, инфрамаммарная складка, анатомия инфрамаммарной складки, методы реконструкции инфрамаммарной складки, значение инфрамаммарной складки, молочная железа, отсутствие молочной железы, реконструкция молочной железы эндопротезами, утрата молочной железы

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-4-39-45

Significance of the inframammary crease for reconstruction of the breast and methods for its restoration (a review of literature)

I. F. Kamaletdinov^{1, 2}, A. Kh. Ismagilov¹

¹Department of Oncology, Radiology, and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan, 420012, Russia;

²Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirsky Road, Kazan, 420029, Russia

The use of tissue expanders thanks to its simplicity and efficacy is the most common method of breast reconstruction today. However, the common problem during this procedure is lack of the inframammary crease (IMC) that is disrupted during radical treatment for cancer, which prevents the achievement of symmetry with the contralateral breast. IMC is an important component of the attractive aesthetically normal appearance of the breast, since it plays a considerable role in the formation and maintenance of its shape; it is one of the most important elements of the natural manifestation of breast ptosis and ensures the lower support for subpectorally located endoprotheses, which keeps them from malposition. If the IMC is slightly pronounced, asymmetrically located, or displaced in the postoperative period, it virtually negatively affects all other contours, including the shape of the upper and lower poles, the position of the breast on the chest, and the degree of symmetry with the contralateral breast. Thus, the development and mastering of the surgical techniques, which reconstruct properly and hold the position of this structure, is an urgent component of successful reconstructive surgery. This paper analyzes the significance of IMC for reconstruction of the breast and also reviews current methods for its restoration.

Key words: breast reconstruction, inframammary crease, anatomy of the inframammary crease, methods for inframammary crease reconstruction, significance of the inframammary crease, breast, absence of the breast, endoprosthetic reconstruction of the breast, breast loss

Введение

Молочная железа является символом привлекательности и сексуальности, женственности и материнства, в результате чего индивидуальное самовосприятие ее размеров и формы оказывает огромное влияние на самооценку женщины, определяя общие социальные закономерности ее поведения и мышления [1]. Поэтому отсутствие или потеря груди приводит к стойким психоэмоциональным нарушениям и социальной дезадаптации женщин [2].

Отсутствие молочной железы может быть обусловлено наличием врожденных аномалий и пороков развития, таких как амастия, аплазия, синдром Поланда. Утрата молочной железы может быть следствием травматического повреждения, обширного ожога, гнойно-некротических процессов, однако основной причиной на сегодняшний день остается мастэктомия по поводу рака молочной железы (РМЖ) [2]. По данным Международного агентства по исследованию онкологических заболеваний, в 2012 г. зарегистрировано 1,67 млн случаев впервые выявленного РМЖ и 6,2 млн женщин уже находятся на диспансерном учете с этим диагнозом, установленным в период с 2007 по 2012 г. [3]. В России, как и в других развитых странах, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин РМЖ занимает ведущую позицию. Согласно ежегодному отчету ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», в 2013 г. выявлено 60 717 случаев впервые диагностированного РМЖ, что составляет 20,9 % всех злокачественных новообразований. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 78,8 случая, с 2003 по 2013 г. он вырос на 29,1 % [4].

Несмотря на рост заболеваемости, достижения научной и клинической онкологии, усовершенствование хирургического, лучевого и медикаментозного лечения РМЖ позволили добиться стабильных и достаточно высоких показателей выживаемости пациентов. В современных онкологических центрах 5-летняя выживаемость при I стадии РМЖ составляет 96 %, при IIA стадии – 90 %, при IIB стадии – 80 %, при IIIA стадии – 87 %, при IIIB стадии – 67 % [5]. Несмотря на все достижения современной медицины, радикальная мастэктомия по-прежнему остается неотъемлемым компонентом лечения в подавляющем большинстве случаев РМЖ. Однако психологический и социальный ущерб, возникающий в результате радикального лечения данного заболевания, представляет собой новую серьезную проблему, без решения которой лечение этой категории пациенток нельзя считать завершенным [6, 7].

Утрата молочной железы, особенно в молодом возрасте, представляет собой не только физический недостаток, но и приводит к психологическим нарушениям у 96,1 % больных [8]. Потеря молочной железы способствует развитию депрессии, чувству неполно-

ценности, ощущению потери женственности и сексуальности у 90 % больных, у 30 % пациенток исчезает половое влечение, в 22,4 % случаев ухудшение личностно-семейных отношений приводит к распаду семьи. Это состояние, как правило, плохо поддается медикаментозной коррекции и психотерапевтическому воздействию, также неэффективным оказывается и применение экзопротезов молочной железы.

Для решения вопросов реабилитации больных с отсутствием молочной железы в настоящее время успешно применяются методы ее реконструкции, ставшие неотъемлемым компонентом в комплексе лечебных и реабилитационных мероприятий этой категории пациенток [8]. Пластические операции на молочной железе не только восстанавливают форму органа и устраняют асимметрию тела, но и имеют доказанную многочисленными исследованиями эффективность при восстановлении психологического статуса и самооценки женщины, а также способствуют регрессу невротической симптоматики [1]. Сравнительная оценка психического состояния пациенток до и после отсроченной реконструкции показала, что после восстановления молочной железы психологический статус улучшался на 80–90 % [8].

Современное состояние реконструктивной хирургии сталкивается не только со сложной задачей формирования конуса груди, по объему соответствующего контралатеральной железе, но и с необходимостью добиться максимально симметричной формы реконструируемой груди, учитывая конституциональные особенности и соответствующие возрастные изменения в виде птозирования молочной железы. Такая симметрия, насколько это возможно, должна быть достигнута только за счет самой реконструкции [9].

Для достижения вышеуказанных целей было разработано множество методов реконструкции молочной железы как с использованием собственных васкуляризованных тканевых комплексов, так и с применением искусственных материалов. По данным Американского общества пластических хирургов, в 2013 г. на долю реконструкций с использованием аутологичных тканей приходилось 20,4 % всех операций, двухэтапная методика с помощью тканевых экспандеров и имплантатов применялась в 71,8 % случаев, одноэтапная методика с применением только имплантата – в 7,8 % [10].

Применение тканевых экспандеров, создающих мягкотканый конверт для установки в последующем перманентного имплантата, благодаря своей простоте и эффективности на сегодняшний день является самым популярным методом для реконструкции груди [11]. Тем не менее немодулируемая заданность контуров протеза приводит к проблеме создания симметрии молочных желез, для достижения которой на контралатеральной молочной железе обычно применяются такие манипуляции, как аугментация, редукция, ма-

стопексия или мастопексия с аугментацией. Тем не менее даже при проведении одной из вышеуказанных процедур в большинстве случаев нельзя достичь хорошей симметрии, что обусловлено разницей формы в результате отсутствия инфрамаммарной складки (ИМС) на реконструируемой груди.

Давно доказано, что хорошо выраженная стабильная ИМС является важным компонентом привлекательного и эстетически нормального внешнего вида груди [12], так как она играет значительную роль в образовании и поддержании формы молочной железы [13]. ИМС, являясь естественной нижней границей груди, представляет собой фиксированное анатомическое образование, которое препятствует смещению железы книзу по грудной стенке, а также обеспечивает нижнюю поддержку для субпекторально расположенных эндопротезов, что препятствует их мальпозиции [14].

Помимо опорной функции она также оказывает и формообразующую роль. Под действием силы тяжести и благодаря слабой фасциальной поддержке в ретромаммарном пространстве естественное провисание груди в вертикальном положении наблюдается практически у каждой женщины. Смещаясь книзу, паренхима груди опирается на ИМС, которая препятствует ее дальнейшему соскальзыванию книзу по грудной клетке, в результате чего грудь начинает нависать над складкой, образуя индивидуальную форму молочной железы [13]. Таким образом, ИМС является одним из самых важных элементов естественного проявления птоза груди и ключевой структурой, определяющей эстетику молочной железы при ее аугментации и реконструкции.

Если ИМС слабо выражена, несимметрично расположена или сместилась в послеоперационном периоде, практически на все остальные контуры оказывается негативное влияние, включая форму верхнего и нижнего полюсов, расположение сосково-ареолярного комплекса, груди на грудной клетке и степень симметрии с контралатеральной молочной железой [15].

Таким образом, развитие и освоение хирургических методов, которые позволяют добиться надлежащего расположения молочной железы и сохраняют ее позиции, является крайне необходимым компонентом успешного эстетического результата операции [15].

Анатомия

В реконструктивной хирургии груди ИМС является одной из самых сложных анатомических структур для реконструкции [12]. Поэтому понимание особенностей структур, формирующих ИМС, является основой, без которой невозможно ее полноценное восстановление.

Изучение архитектурного и гистологического строения ИМС берет начало с работы А. Соорег, кото-

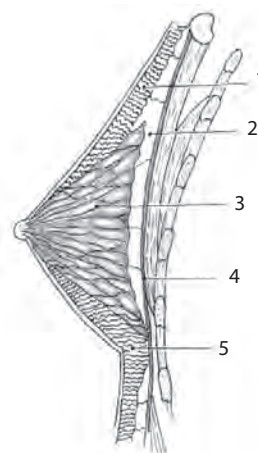


Рис. 1. Поверхностная фасциальная система: 1 — поверхностная часть (фасция Скарпа) вместе с кожей, образующая «чехол» железы; 2 — глубокий жировой слой (пространство Шассиньяка), ограниченный от чехла и паренхимы глубоким листком фасции Скарпа; 3 — железистая ткань, удерживаемая в форме конуса куперовской фасциальной системой; 4 — собственная фасция большой грудной мышцы; 5 — зона фиксации к глубокой фасции, образующая ИМС

рый в 1845 г. написал, что «...на границе с абдоминальной областью железа загибается на себя и образует нечто вроде подогнутого края». Дальнейшее изучение структуры ИМС привело к тому, что на сегодняшний день существуют 2 концепции ее строения.

Формирование складки происходит за счет сращения листков поверхностной фасциальной системы молочной железы. ИМС представляет собой зону, в которой значительно истончается поверхностный жировой слой, в то время как глубокий жировой слой отсутствует, в результате чего происходит сращение листков поверхностной фасциальной системы с глубокой фасцией мышцы. Фактически кожа прирастает к фасции глубже лежащей мышцы, которая внешне выглядит как продольная борозда (рис. 1) [13].

Формирование складки обусловлено наличием истинной связки в области ИМС, которая впервые была описана в работе S. Bayati и B.R. Seckel. По их мнению, она возникает как уплотнение фасции прямой мышцы живота медиально и фасции наруж-

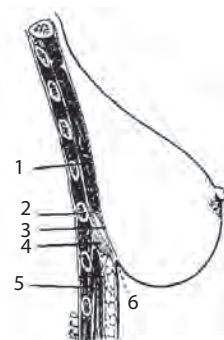


Рис. 2. Связка ИМС [22]: 1 — большая грудная мышца; 2 — 5-е ребро; 3 — фасция большой грудной мышцы; 4 — собственно связка ИМС; 5 — фасция прямой мышцы живота; 6 — ИМС

ной косой и передней зубчатой мышц латерально. Инфрамаммарная связка берет начало от надкостницы 5-го ребра медиально и от фасции между 5-м и 6-м ребрами латерально, врастает в глубокий слой дермы в области ИМС. Гистологически она состоит из связочных структур, отличных от строения связок Купера (рис. 2) [16].

Таким образом, на сегодняшний день нет полного согласия относительно анатомического и гистологического строения ИМС во врачебном сообществе. Тем не менее сторонники обеих концепций сходятся во мнении, что ИМС является фиксированным анатомическим образованием, определяющим контуры и конечную форму молочной железы, в результате чего отсутствие или несостоятельность ее восстановления при реконструкции груди или в косметической маммопластике приводит к получению неудовлетворительного эстетического результата [12].

Методы реконструкции

В реконструктивной хирургии груди ИМС является одной из самых сложных анатомических структур. Тем не менее именно эта структура в большей степени определяет оптимальный эстетический вид груди [12].

В 1977 г. V.R. Pennisi, подчеркнувший эстетическое значение ИМС и необходимость ее реконструкции, описал процедуру, используя наружный доступ. Доступ для формирования новой ИМС осуществляется согласно предоперационной разметке, после чего производится деэпителизация краниального края инфрамаммарного разреза на ширину 2 см, далее подтягивают деэпителизованный лоскут вверх под протез и производится его фиксация к мышечной фасции. Кожа мобилизованного краниального края разреза подшивается к коже каудального края разреза и к грудной клетке

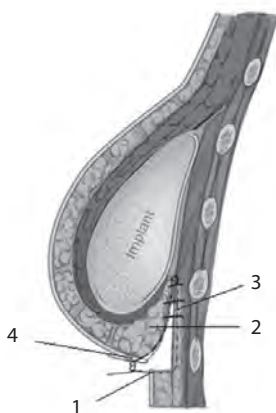


Рис. 3. Метод V.R. Pennisi: 1 — каудальный край инфрамаммарного разреза (разрез осуществлен согласно предоперационной разметке новой ИМС); 2 — деэпителизованный лоскут краниального края разреза подтянут под протез; 3 — мягкие ткани передней грудной клетки; 4 — краниальный край инфрамаммарного разреза

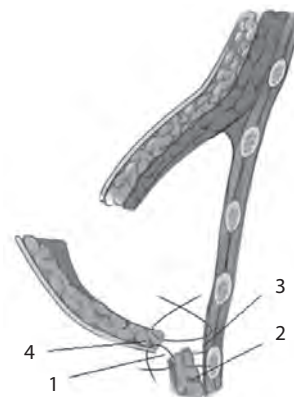


Рис. 4. Метод J. Bostwick: 1 — короткий горизонтальный разрез согласно предоперационной разметке; 2 — нижний грудной лоскут; 3 — мягкие ткани передней грудной клетки на уровне, соответствующем новой ИМС; 4 — краниальный край разреза

на уровне, соответствующем предоперационной разметке новой ИМС (рис. 3) [17].

В дальнейшем J.J. Ryan модифицировал методику, предложенную V.R. Pennisi, посредством подшивания нижнего мобилизованного грудного лоскута не к мышечной фасции, а к надкостнице ребер. Применение вышеописанных методов позволяет создать хорошо выраженную складку со стабильным результатом, однако у них имеется ряд недостатков:

- 1) наличие дополнительного полулунного инфрамаммарного рубца на коже;
- 2) потеря нижней части кожи из-за деэпителизации и инвагинации, что препятствует созданию хорошо выраженного птоза;
- 3) имплантат располагается слишком близко к инфрамаммарной ране, что повышает риск его обсеменения;
- 4) потенциальные сосудистые осложнения поперечной кожной порции между верхним мастэктомическим и нижним инфрамаммарным рубцами;
- 5) нельзя отступать от предоперационного плана и разметки во время операции [18].

J. Bostwick описал технику повышения уровня ИМС, осуществляемую через короткий горизонтальный наружный доступ, при которой подкожная клетчатка нижнего грудного лоскута подшивается к задней капсуле и глубже лежащим тканям на уровне, соответствующем предоперационной разметке (рис. 4) [12]. Эта процедура оставляет дополнительный рубец на коже, однако дает большую выраженность складки, чем предыдущие техники. Недостатками этой методики являются уменьшение интракапсулярной полости, сложность в достижении выраженной складки на всем протяжении, маленькая проекция и отсутствие возможности формирования выраженного птоза.

A.D. Versaci описал метод, использующий внутренний доступ на этапе замены экспандера. Разрез осуществляется на задней капсуле на предполагаемом

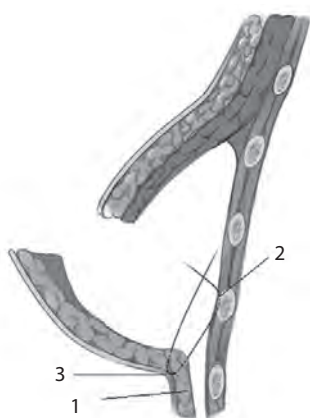


Рис. 5. Метод В.Р. Seckel: 1 — мобилизованный торакоэпигастральный лоскут; 2 — надкостница 5–6-го ребер; 3 — швы на внутренней поверхности глубоких слоев кожи торакоэпигастрального лоскута на уровне, соответствующем предоперационной разметке формируемой ИМС

уровне новой складки, после чего отделяют нижнюю треть задней капсулы. Мобилизованный абдоминальный лоскут становится нижней поверхностью новой груди. Кожный лоскут подшивается к надкостнице ребер на предполагаемом уровне [18]. Даже если процедура технически выполнена правильно, зона сформированной ИМС выглядит громоздко. Автор также отмечал умбиликации на коже и в некоторых случаях указывал на потерю контурируемости складки. В целях уменьшения громоздкости зоны ИМС J.W. Pinella предложил использовать липосакцию нижнего грудного лоскута [12].

В.Р. Seckel предложил метод, основанный на технике А.Д. Versaci (рис. 5). На этапе замены экспандера после его извлечения производят удаление переднего листка капсулы. Затем осуществляют диссекцию и мобилизацию мягких тканей, начиная от 5-го или 6-го

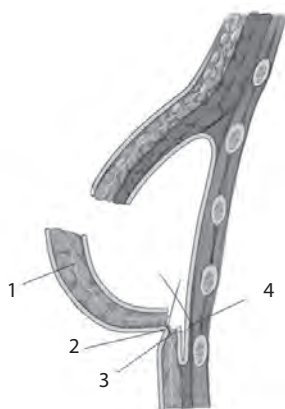


Рис. 6. Метод М. Nava: 1 — поверхностная фасция (фасция Скарпа); 2 — место рассечения капсулы эндопротеза и глубжележащих мягких тканей до поверхностной фасции, производится согласно предоперационной разметке новой ИМС; 3 — нижний свободный край поверхностной фасции; 4 — место подшивания поверхностной фасции к заднему листку капсулы эндопротеза на уровне новой ИМС

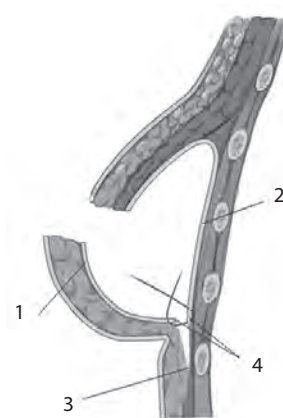


Рис. 7. Метод К.С. Shestak: 1 — передний листок капсулы эндопротеза; 2 — задний листок капсулы эндопротеза; 3 — нижняя переходная складка (место перехода переднего листка капсулы на задний) кармана эндопротеза; 4 — нижние края переднего и заднего листков капсулы, сшиваемые на уровне новой ИМС

ребра, на 8–10 см книзу в направлении реберной дуги. Далее производят тракцию мобилизованного торакоэпигастрального лоскута вверх для оценки его необходимого количества, используемого для формирования нижнего полюса реконструируемой молочной железы. Затем накладывают фиксирующие швы между внутренней поверхностью глубоких слоев кожи торакоэпигастрального лоскута на уровне, соответствующем предоперационной разметке формируемой ИМС, и надкостницей 5–6-го ребер [12]. Таким образом, происходит подтягивание и фиксация кожи с подкожно-жировой клетчаткой к надкостнице 5-го или 6-го ребра, в результате чего в этом месте происходит формирование ИМС. Применение вышеописанного метода позволяет реконструировать хороший уровень птоза, однако наличие умбиликаций на коже в проекции наложения фиксирующих швов и громоздкость зоны ИМС ухудшают эстетический результат.

М. Nava описал внутренний доступ, осуществляемый через постмастэктомический рубец на этапе замены экспандера перманентным имплантатом. Предполагаемая линия ИМС маркируется иглками, по ходу которых рассекается капсула эндопротеза перпендикулярно коже. Ткани рассекаются до поверхностной фасции, которая пересекается на всем протяжении будущей складки. Нижний свободный край поверхностной фасции подшивается к грудной клетке на предполагаемом уровне ИМС (рис. 6) [18]. Использование данного способа позволяет реконструировать контрастную складку с отсутствием умбиликаций на коже. Недостатком данной методики является плохо формируемое состояние птоза груди.

Описан способ формирования ИМС с использованием переднего и заднего листков образованной вокруг эндопротеза фиброзной капсулы. Для этого после удаления экспандера производят устранение пе-

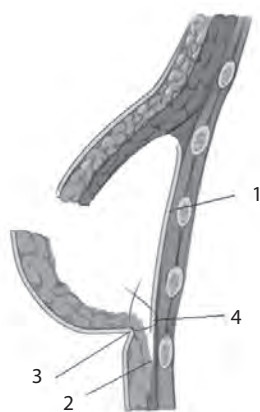


Рис. 8. Метод А.К. Antony: 1 — задний листок капсулы эндопротеза; 2 — нижняя переходная складка (место перехода переднего листка капсулы на задний) кармана эндопротеза; 3 — уровень подшивания кожи с подкожно-жировой клетчаткой нижней полусферы реконструируемой молочной железы; 4 — нижний край заднего листка капсулы эндопротеза

переднего и заднего листков фиброзной капсулы начиная от нижней переходной складки (место перехода переднего листка капсулы на задний) кармана эндопротеза до предполагаемого уровня формируемой ИМС, соответствующего предоперационной разметке. Нижние края переднего и заднего листков капсулы сшивают между собой, формируя тем самым в этом месте ИМС (рис. 7) [19]. Данный способ позволяет избежать наличия умбиликаций на коже, однако недостатком описанной методики является отсутствие эстетически приемлемого птоза реконструированной молочной железы.

Известен способ формирования ИМС с использованием заднего листка капсулы. Для этого после удаления экспандера устраняют передний листок капсулы. Удаление заднего листка проводят начиная от нижней переходной складки кармана экспандера кверху до предполагаемого уровня формируемой ИМС. Далее к нижнему краю заднего листка капсулы подшивают кожу с подкожно-жировой клетчаткой

нижней полусферы реконструируемой молочной железы узловыми швами (рис. 8) [20]. Применение метода ограничено в связи с наличием умбиликаций на коже в проекции наложенных швов, а также отсутствием возможности сформировать эстетически приемлемый птоз реконструированной молочной железы.

Рассмотрев основные методы формирования ИМС, описываемые в работах отечественных и зарубежных коллег, нельзя с уверенностью склониться к выбору определенного способа ее восстановления, так как данные методы обладают некоторыми недостатками, наиболее частыми из которых являются малая проекция, умбиликации в проекции наложенных швов, плохо формируемое состояние птоза, наличие дополнительных разрезов при применении наружного доступа. Таким образом, разработка и освоение хирургических методов, которые надлежащим образом реконструируют ИМС, является актуальной задачей и необходимым компонентом для достижения оптимального хирургического результата.

Заключение

ИМС является одним из самых важных компонентов привлекательного и нормального внешнего вида груди и немаловажной структурой, определяющей эстетику молочной железы при ее аугментации и реконструкции, поэтому ее восстановление позволяет добиться оптимального эстетического результата, близкого к естественному виду груди. Существующие методы формирования ИМС наряду со своими достоинствами обладают некоторыми недостатками, в результате чего нельзя с уверенностью склониться к выбору определенного способа ее восстановления. Таким образом, разработка и освоение методов формирования ИМС является актуальной задачей, решение которой улучшит эстетические результаты реконструктивных операций и удовлетворенность женщины восстановленной грудью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аляутдин С.Р. Маммопластика при дефектах грудной клетки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. [Alyautdin S.R. Mammoplasty at chest defects. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2015. (In Russ.).]
2. Галич С.П. Современные принципы мастэктомии и реконструкции груди. В кн.: Реконструктивная хирургия груди. Киев, 2011. С. 38–52. [Galich S.P. Modern principles of mastectomy and breast reconstruction. In: Reconstructive breast surgery. Kiev, 2011. Pp. 38–52. (In Russ.).]
3. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
4. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 250 p. (In Russ.).]
5. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. М., 2007. 560 с. [Chissov V.I., Darialova S.L. Oncology. Moscow, 2007. 560 p. (In Russ.).]
6. Шарова О.Н. Особенности психических расстройств у женщин после радикального лечения рака молочной железы и формирование при них механизмов психологической защиты. Челябинск, 2000. [Sharova O.N. Peculiarities of mental disorders at women after the definitive treatment of the mammary gland cancer and the formation of their psychological defense mechanisms. Chelyabinsk, 2000. (In Russ.).]
7. Боровиков А.М. Восстановление груди после мастэктомии. Тверь, 2000. 96 с. [Borovikov A.M. Breast rehabilitation

- after mastectomy. Tver, 2000. 96 p. (In Russ.)).
8. Васильев С.А. Восстановительная хирургия как компонент комплексного лечения онкологического больного. Челябинск, 2002. [Vasiliev S.A. Rehabilitation surgery as a component of the comprehensive therapy of oncologic patient. Chelyabinsk, 2002. (In Russ.)].
9. Panettiè P., Marchetti L., Accorsi D., Del Gaudio G.A. Aesthetic breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg* 2002;26(6):429–35.
10. Plastic Surgery Statistics Report. American Society of Plastic Surgeons, 2013.
11. Fan J., Raposio E., Wang J. Development of the inframammary fold and ptosis in breast reconstruction with textured tissue expanders. *Aesthetic Plast Surg* 2002;26(3):219–22.
12. Seckel B.R., Sati S.A., McClellan W.T. The inframammary crease. *Breast augmentation, principles and practice*. Springer, 2009. Pp. 51–5.
13. Саруханов Г.М., Боровиков А.М. Фасциальная система молочной железы. Новый взгляд. Часть I. Анатомия и хирургическое значение складки молочной железы. *Пластическая хирургия и косметология* 2011;(4):587–96. [Sarukhanov G.M., Borovikov A.M. Fascial system of the mammary gland. New view. Part I. Anatomy and surgical value of the inframammary crease. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya* = Plastic Surgery and Cosmetology 2011;(4):587–96. (In Russ.)].
14. Achuh F., Cericatto R., Bittelbrunn A.C. et al. Inframammary fold reconstruction. *Oncoplastic and reconstructive breast surgery*. Springer, 2013. Pp. 325–30.
15. Hammond D.C. Breast augmentation. *Atlas of aesthetic breast surgery*. Chapter 4. Saunders, 2009. P. 221.
16. Bayati S., Seckel B.R. Inframammary crease ligament. *Plast Reconstr Surg* 1995;95(3):501–8.
17. Pennisi V.R. Making a definite inframammary fold under a reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg* 1977;60(4):523–5.
18. Nava M., Quattrone P., Riggio E. Focus on the breast fascial system: a new approach for the inframammary fold reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(4):1034–45.
19. Shestak K.C. Revision of implant breast reconstruction. *reoperative plastic surgery of the breast*. Lippincott: Williams & Wilkins, 2006. Pp. 238–301.
20. Rodby K.A., Quinn K.P., Mehrara B., Anuja K.A. Current advances for aesthetic improvement in breast reconstruction: mimicking the augmented. *Breast* 2014;4(5):202.

Новые перспективы применения препарата Кадсила® при раке молочной железы

Г.А. Дашян¹, В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотко¹, Р.М. Палтуев², Э.Э. Топузов³,
Т.Ю. Семиглазова¹, Е.К. Жильцова¹, Р.В. Донских¹, Т.Т. Табагуа¹, В.С. Аполлонова¹
¹ГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;
²НУЗ «ДКБ ОАО «РЖД»»; Россия, 195271, Санкт-Петербург, просп. Мечникова, 27;
³ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»;
Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Гарик Альбертович Дашян dgarik@mail.ru

Как известно, HER-2-экспрессирующий биологический подтип рака молочной железы (РМЖ) характеризуется агрессивным течением и имеет плохой прогноз при отсутствии специфического лечения.

До появления трастузумаба 5-летняя общая выживаемость больных распространенными формами РМЖ составляла 20 % (медиана выживаемости 16–29 мес), из которых только 2–5 % имели долгосрочное выживание. Добавление трастузумаба, гуманизированного моноклонального антитела, которое избирательно связывается с рецептором HER-2 на поверхности опухолевых клеток, к химиотерапии 1-й линии HER-2-позитивного метастатического РМЖ привело к значительному повышению эффективности лечения.

При добавлении трастузумаба к химиотерапии метастатического РМЖ медиана выживаемости без прогрессирования и общая выживаемость составляют 7,4 мес (4,6 мес без трастузумаба) и 25,1 мес (20,3 мес без трастузумаба) соответственно.

Кадсила® (T-DM1) — конъюгат антитела и лекарственного препарата, реализует новый подход к лечению HER-2-позитивного метастатического РМЖ.

T-DM1 характеризуется инновационным и избирательным механизмом действия на HER-2-положительные опухолевые клетки. С помощью этого механизма T-DM1 приводит к двойному противоопухолевому эффекту: анти-HER-2 (опосредованному трастузумабом) и цитотоксическому (благодаря селективному транспорту мощного антимитотического агента DM1 в цитоплазму). Данный механизм действия повышает эффективность противоопухолевой терапии, уменьшая при этом токсичность.

Препарат Кадсила® одобрен в Российской Федерации, Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration) в качестве монотерапии для лечения больных с HER-2-положительным неоперабельным местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые ранее получали таксаны и/или трастузумаб.

Ключевые слова: HER-2-позитивный рак молочной железы, метастатический рак молочной железы, таргетная терапия, трастузумаб, T-DM1, трастузумаб эмтанзин, Кадсила

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-46-52

New prospects in the use of Kadcyla® in breast cancer

G.A. Dashyan¹, V.F. Semiglazov¹, P.V. Krivorot'ko¹, R.M. Paltuev², E.E. Topuzov³,
T.Yu. Semiglazova¹, E.K. Zhil'tsova¹, R.V. Donskikh¹, T.T. Tabagua¹, V.S. Apollonova¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;

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

²Railway Clinical Hospital, OJSC "RZhD"; 27 Mechnikov Prosp., Saint Petersburg, 195271, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

As is known, the HER-2-expressing biological subtype of breast cancer (BC) is characterized by an aggressive course and has a poor prognosis in the absence of specific treatment.

Before the emergence of trastuzumab, 5-year overall survival in patients with the disseminated forms of BC was 20 % (median survival, 16–29 months), out of whom only 2–5 % were long-term survivors. Addition of trastuzumab, a humanized monoclonal antibody that binds selectively to HER-2 receptor on the surface of tumor cells, to first-line chemotherapy for HER-2-positive metastatic BC caused a considerable enhancement of therapeutic efficiency.

When trastuzumab is incorporated into chemotherapy for metastatic BC, median progression-free survival and overall survival were 7.4 and 25.1 months (4.6 and 20.3 months without trastuzumab), respectively.

Kadcyla® (T-DM1), an antibody-drug conjugate, represents a new approach to treating HER-2-positive metastatic BC.

T-DM1 is characterized by the innovative and selective mechanism of action on the HER-2-positive tumor cells. Through this mechanism, T-DM1 leads to a double antitumor effect: a trastuzumab-mediated anti-HER-2 effect and a cytotoxic effect due to the selective transport

of the potent antimitotic agent DM1 into the cytoplasm. This mechanism of action enhances the efficiency of antitumor therapy and reduces toxicity.

Kadcyla® has been approved in the Russian Federation, as well as by the European Medicines Agency and the United States Food and Drug Administration as monotherapy in HER-2-positive inoperable locally advanced or metastatic BC patients previously treated with taxanes and/or trastuzumab.

Key words: HER-2-positive breast cancer, metastatic breast cancer, targeted therapy, trastuzumab, T-DM1, trastuzumab emtansine, Kadcyla

Введение

Инвазивный рак молочной железы (РМЖ) примерно в 18–20 % случаев является HER-2-позитивным. Он характеризуется амплификацией и/или избыточной экспрессией HER-2, относящегося к трансмембранным рецепторам с активностью тирозинкиназы, что является результатом амплификации гена *HER-2* в хромосоме 17. Этот подтип инвазивного РМЖ имеет плохой прогноз при отсутствии специфического лечения. Кроме того, избыточная экспрессия онкогена *HER-2* позволяет идентифицировать пациентов, которым может помочь таргетная анти-HER-2-терапия [1–11].

Порядка 10–15 % случаев РМЖ диагностируются уже на распространенной стадии заболевания. Ретроспективный анализ показал, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) этих больных составляла 20 % (медиана выживаемости 16–29 мес), из них только 2–5 % пациентов имели долгосрочное выживание [12, 13]. Добавление трастузумаба, гуманизированного моноклонального антитела, которое избирательно связывается с рецептором HER-2 на поверхности опухолевых клеток, к химиотерапии 1-й линии HER-2-позитивного метастатического РМЖ связано со значительным повышением эффективности лечения [14–19].

Тем не менее, несмотря на эти терапевтические достижения от добавления трастузумаба к химиотерапии метастатического РМЖ, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ составляют 7,4 мес (4,6 мес без трастузумаба) и 25,1 мес (20,3 мес без трастузумаба) соответственно [11, 12].

T-DM1 — новый препарат для лечения HER-2-позитивного РМЖ, является конъюгатом антитела и химиопрепарата. Этот комплексный препарат получен сопряжением трастузумаба с цитотоксическим агентом эмтанзином, стабилизирующим микротрубочки и способным ингибировать деление клеток и индуцировать их гибель [20, 21].

Недавно T-DM1 был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency) и Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве монотерапии для лечения больных с HER-2-позитивным неоперабельным местно-распространенным или метастатичес-

ким РМЖ, которые ранее получали таксаны и трастузумаб [22].

В Российской Федерации T-DM1 был зарегистрирован 31 октября 2014 г. под названием Кадсила® (Kadcyla®). Препарат предназначен для применения в монорежиме после химиотерапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), или после прогрессирования заболевания во время или в течение 6 мес после завершения адъювантной терапии, состоявшей из трастузумаба и препаратов из группы таксанов (последовательно или в комбинации), у пациенток с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим HER-2-позитивным РМЖ.

Молекулярная структура и механизм действия

T-DM1 является первым конъюгатом антитела с химиопрепаратом, разработан специально для лечения HER-2-позитивного РМЖ [21, 23]. Данный биологический препарат содержит моноклональное антитело, связанное ковалентной связью с цитотоксическим препаратом с помощью синтетического мостика. T-DM1 состоит из 3 компонентов: трастузумаба, микротубулярного ингибитора DM1 (производное майтансина) и стабильного тиоэфирного связывающего агента MCC (4-[N-малеимидометил]-циклогексан-1-карбоксилат). С каждой молекулой трастузумаба в среднем бывает конъюгировано 3,5 молекулы DM1.

T-DM1 действует следующим образом: когда он достигает HER-2-позитивной опухолевой клетки-мишени и специфически связывается с HER-2-рецептором, происходит высвобождение цитотоксического агента внутрь опухолевой клетки, избавляя таким образом неопухолевые клетки от повреждений.

Связывание T-DM1 с HER-2-позитивными клетками сопровождается рецептор-опосредованной интернализацией с последующей интрасомальной протеолитической деградацией лизосомами, что приводит к высвобождению DM1-содержащих цитотоксических катаболитов, прежде всего лизин-MCC-DM1. Эффективность препарата зависит от 2 основных компонентов: трастузумаба и DM1.

Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно связывается с субдоменом IV HER-2-рецептора на по-

верхности опухолевых клеток. Механизм его действия включает в себя антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, образующуюся путем связывания с HER-2-рецептором клетки-мишени (со сверхэкспрессией) и маркировки опухолевых клеток для распознавания естественными лимфоцитами-киллерами, а также трансдукционным ингибированием лиганд-независимой внутриклеточной передачи сигнала (PI3K–Akt–mTOR- и MAPK-путей), что приводит к остановке роста клеток и апоптозу и препятствует протеолитическому расщеплению внеклеточного домена HER-2 (предотвращая таким образом отсутствие реакции на другие виды лечения) [24, 25]. Кроме того, трастузумаб вызывает подавление ассоциированных с опухолью ангиогенеза и сверхэкспрессии HER-2, а также ингибирует репарацию повреждений ДНК, вызванных химио- и лучевой терапией [26, 27].

DM1 — производное антимитотического препарата эмтанзин, связывается с тубулином и нарушает процесс формирования микротрубочек. Хотя T-DM1 связывается с β -субъединицей тубулина в том же месте, что и виналкалоиды, производные DM1 токсичнее этих агентов более чем в 100 раз. В отличие от трастузумаба T-DM1 индуцирует остановку клеточного цикла и приводит к выраженной индукции апоптоза в HER-2-позитивных клетках [28, 29]. Кроме того, цитотоксический агент DM1 сохраняет активность трастузумаба путем ингибирования HER-2-направленной сигнальной трансдукции, а также с помощью активации антителозависимой клеточной цитотоксичности.

Таким образом, T-DM1 характеризуется инновационным и избирательным механизмом действия на HER-2-позитивные опухолевые клетки. С помощью этого механизма T-DM1 приводит к двойному противоопухолевому эффекту: анти-HER-2 (опосредованному трастузумабом) и цитотоксическому (благодаря селективному транспорту мощного антимитотического агента DM1 в цитоплазму). Данный механизм действия повышает эффективность противоопухолевой терапии, уменьшая при этом токсичность [30, 31].

Клинические исследования

Пилотное исследование T-DM1 I фазы TDM3569g проводилось у больных с HER-2-позитивным метастатическим РМЖ, которые ранее получали терапию, включающую трастузумаб. Это было многоцентровое открытое исследование с эскалацией дозы, предназначенное для оценки фармакокинетики, безопасности и переносимости T-DM1 у 24 больных, которые получали исследуемый препарат в дозе от 0,3 до 4,8 мг/кг каждые 3 нед. Транзиторная тромбоцитопения при дозировке 4,8 мг/кг была дозозимитирующим фактором; максимально переносимая доза составила 3,6 мг/кг, а период полураспада T-DM1 —

3,5 дня. При дозе T-DM1 3,6 мг/кг не было зарегистрировано нежелательных явлений IV степени токсичности. Наиболее распространенные побочные эффекты (тромбоцитопения, повышение трансаминаз, усталость и анемия) были I или II степени токсичности и обратимыми. Не было сообщений о кардиотоксичности [32].

В исследовании TDM4373g II фазы изучали безопасность и переносимость T-DM1 в сочетании с пертузумабом у 67 больных с HER-2-позитивным метастатическим РМЖ, которые ранее получали анти-HER-2-терапию. Исследование включало 2 фазы: эскалации (фаза 1b) и расширения (фаза 2a) дозы. В фазу 1b были включены 3 пациента, принимающих T-DM1 в дозе 3,0 мг/кг, и 6 пациентов — в дозе 3,6 мг/кг. Еще 58 пациентов были включены в исследование фазы 2a с дозировкой T-DM1 3,6 мг/кг, которые получали также пертузумаб (840 мг — нагрузочная доза, затем — 420 мг) каждые 3 нед. Наиболее частыми побочными эффектами были усталость (61 %), тошнота (50 %) и диарея (39 %). Наиболее частые нежелательные явления III степени токсичности — тромбоцитопения и усталость. Частота общих ответов (ЧОО) в целом составила 41 %, у больных в 1-й линии терапии — 57 %, у ранее получавших лечение по поводу метастатического РМЖ — 33 %. Медиана ВБП составила 6,6; 7,7 и 5,5 мес соответственно. Анализ биомаркеров продемонстрировал, что пациенты с уровнем матричной РНК HER-2-опухоли выше среднего имели более высокую ЧОО, чем больные с уровнем ниже среднего (44 и 33 % соответственно). По результатам исследования был сделан вывод, что T-DM1 и пертузумаб могут комбинироваться в полных дозах без нарастания токсичности [33].

Ключевое исследование III фазы EMILIA — рандомизированное открытое многоцентровое, международное, в котором оценивались эффективность и безопасность T-DM1 по сравнению с комбинацией лапатиниба и капецитабина у больных с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным HER-2-позитивным РМЖ, ранее получавших трастузумаб и таксаны. В данном исследовании также принимали участие пациенты отделения опухолей молочной железы НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (главный исследователь — чл.-корр. РАН, проф. В.Ф. Семиглазов). Основными задачами исследования были оценка ВБП, ОВ и безопасности. В общей сложности в исследовании участвовал 991 пациент из 26 стран (213 центров). Пациенты в контрольной группе ($n = 496$) получали лечение препаратами лапатиниб и капецитабин, в исследуемой группе ($n = 495$) — T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг внутривенно 1 раз в 3 нед. Полученные результаты показали значительное улучшение ВБП и ОВ в группе T-DM1. ВБП в данной группе составила 9,6 мес против 6,4 мес в группе капеци-

табин + лапатиниб; относительный риск (ОР) прогрессирования или смерти от любой причины 0,65 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,77; $p < 0,001$). ОВ также была значительно выше в группе T-DM1: 30,9 мес против 25,1 мес в группе капецитабин + лапатиниб; ОР 0,68 (95 % ДИ 0,55–0,85; $p < 0,001$). Кроме того, лечение T-DM1 было связано с повышением частоты ответа (43,6 % против 30,8 %; $p < 0,001$).

Переносимость T-DM1 была лучше, чем комбинации капецитабина и лапатиниба. Нежелательные явления III и IV степени токсичности наблюдались чаще в группе капецитабин + лапатиниб, чем в группе T-DM1 (57 % против 41 %). Снижение дозы лапатиниба потребовалось у 27,3 % больных, а капецитабина — у 53,4 %. При этом модификация дозы T-DM1 требовалась только у 16,3 % больных. Частыми побочными эффектами в группе T-DM1 были тошнота, усталость, головная боль, тромбоцитопения, запор, диарея, повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), отсутствие аппетита и носовые кровотечения. Наиболее частым нежелательным явлением III и IV степени токсичности в группе T-DM1 была тромбоцитопения. Низкий уровень тромбоцитов отмечался у 28 % больных, частота токсичности III и IV степени составила 12,9 %. Только 2 % больных досрочно прекратили лечение из-за данного осложнения. Повышение трансаминаз было вторым наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением. Повышение АСТ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) III и IV степени токсичности в сыворотке крови было зарегистрировано у 4,3 и 2,9 % больных соответственно. Темпы снижения фракции выброса левого желудочка были схожи в группах T-DM1 и капецитабин + лапатиниб. Исследование EMILIA показало увеличение ВБП и ОВ в группе T-DM1 в сравнении с группой капецитабин + лапатиниб с лучшим профилем безопасности [34, 35].

В феврале 2013 г., после сообщения результатов EMILIA, T-DM1 был одобрен FDA для терапии 2-й линии больных метастатическим РМЖ с гиперэкспрессией HER-2. FDA одобрило стартовую дозу 3,6 мг/кг внутривенно каждые 3 нед и рекомендует снижение дозы при развитии нежелательных явлений до 3 мг/кг внутривенно каждые 3 нед, далее по показаниям до 2,4 мг/кг внутривенно каждые 3 нед, и наконец, если необходимо очередное снижение — прекращение лечения. В случае повышения трансаминаз (АСТ и АЛТ) до III степени лечение должно быть прервано до тех пор, пока их уровень не будет восстановлен до II степени или ниже, затем доза должна быть уменьшена. При билирубинемии III степени токсичности лечение должно быть прервано до тех пор, пока не будет снижение до I степени или ниже, а затем также необходимо уменьшение дозы. Наконец, в случае тромбоцитопении IV степени токсичности необ-

ходимо прекращение лечения до повышения уровня тромбоцитов (I степени токсичности или ниже) с последующей редукцией дозы [36].

Недавно I.Е. Кгор и соавт. (2014) опубликовали результаты исследования TH3RESA. Это многоцентровое рандомизированное клиническое исследование III фазы, основной целью которого была оценка эффективности T-DM1 в сравнении с режимом терапии по выбору лечащего врача (ТБВ) у больных с распространенным РМЖ со сверхэкспрессией HER-2, которые ранее получали не менее 2 режимов анти-HER-2-терапии. Первичными конечными точками исследования были оценка ВБП и ОВ. С сентября 2011 г. по ноябрь 2012 г. 602 пациента были рандомизированы в 2 группы: 404 в группу T-DM1 и 198 в группу ТБВ. Больным из группы ТБВ назначались: монокимиотерапия в 16,8 % случаев (винорелбин у 32 % больных, гемцитабин у 16 %, эрибулин у 9 %, паклитаксел у 9 %, доцетаксел у 5 % и другие — у 17 %), химиотерапия и трастузумаб в 68,5 % случаев, лапатиниб и трастузумаб в 10,3 %, химиотерапия и лапатиниб в 2,7 %, гормональная терапия и трастузумаб в 1,6 %.

Результаты показали, что ВБП была значительно лучше в группе T-DM1 по сравнению с ТБВ (медиана 6,2 мес (95 % ДИ 5,59–6,87) против 3,3 мес (95 % ДИ 2,89–4,14); ОР 0,52 (95 % ДИ 0,42–0,66; $p < 0,0001$). Показатель ОВ при промежуточном анализе также оказался лучше в группе T-DM1 (ОР 0,55 (95 % ДИ 0,36–0,82); $p = 0,0034$). Также отмечалась хорошая переносимость T-DM1: частота нежелательных явлений III и IV степени токсичности в группе T-DM1 составила 32 % против 43 % в группе ТБВ. У пациентов, получавших ТБВ, чаще регистрировались: нейтропения III степени токсичности (у 16 % против 2 % в группе T-DM1), диарея (у 4 % против < 1 %), фебрильная нейтропения (у 4 % против < 1 %). Однако тромбоцитопения III степени чаще отмечалась в группе T-DM1 (5 % против 2 % в группе ТБВ) [37].

Несмотря на то, что Кадсила[®] появилась в нашем арсенале совсем недавно, учитывая ее высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности, она уже включена в российские и международные рекомендации.

Еще в 2014 г. появились рекомендации Российского общества онкомаммологов и Ассоциации онкологов России, в которых T-DM1 рекомендован для больных HER-2-позитивным РМЖ, ранее получавших трастузумаб [38, 39].

В 2014 г. Американское общество клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology) рекомендовало T-DM1 в системной терапии распространенного HER-2-позитивного РМЖ у больных [40]:

- с HER-2-позитивным распространенным РМЖ, прогрессирующим на фоне 1-й линии анти-HER-2-терапии или после нее, рекомендовано применение

T-DM1 в качестве 2-й линии терапии. Тип рекомендации: научно обоснованная. Качество данных: высокое. Уровень рекомендации: высокий;

- при HER-2-позитивном распространенном РМЖ, прогрессирующем на фоне или после 2-й и последующих линий анти-HER-2-терапии, рекомендовано применение T-DM1, если пациентка не получала его ранее. Тип рекомендации: научно обоснованная. Качество данных: высокое. Уровень рекомендации: высокий.

В том же году были опубликованы единые рекомендации Европейской школы онкологии (European School of Oncology) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) по лечению распространенного РМЖ [41]. Согласно этим рекомендациям, после проведения терапии 1-й линии трастузумабом назначение T-DM1 показывает большую эффективность, чем другие анти-HER-2-препараты, как во 2-й линии терапии (в сравнении с комбинацией капецитабин + лапатиниб), так и в последующих (в сравнении с любой терапией по выбору исследователя). Терапия T-DM1 является предпочтительной в случае прогрессирования заболевания после как минимум одной линии терапии с трастузумабом вследствие большей эффективности в отношении ОВ у таких пациентов.

В 2015 г. в клинических рекомендациях национальной сети онкологических центров США (National Comprehensive Cancer Network) трастузумаб эмтанзин в дозе 3,6 мг/кг внутривенно в 1-й день каждые 3 нед рекомендован как предпочтительная опция терапии пациентов, ранее получавших трастузумаб [42].

Также в 2015 г. вышло руководство по лечению РМЖ Немецкой онкогинекологической группы (German Gynecological Oncology Group, AGO), в котором трастузумаб эмтанзин рекомендован [43]:

- как предпочтительная опция 2-й линии терапии для лечения пациентов с метастатическим HER-2-позитивным РМЖ, ранее получавших трастузумаб. Уровень рекомендации: данный вид лечения обладает наибольшими преимуществами, может быть рекомендован без ограничений, должен быть назначен. Уровень доказательности: 1b. Качество данных: высокое;
- для лечения пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии по поводу раннего HER-2-позитивного РМЖ или в течение 6 мес после ее завершения. Уровень рекомендации: данный вид лечения обладает ограниченными преимуществами, может быть назначен. Уровень доказательности: 2b. Качество данных: среднее.

Будущие стратегии с T-DM1 при HER-2-позитивном раке молочной железы

Некоторые механизмы, нарушающие активацию сигнальных путей PI3K или регуляцию HER-3, оцени-

ваются как потенциальные причины развития резистентности к трастузумабу. Это привело к исследованию новых лекарственных препаратов, способных повысить ВБП и ОВ, таких как HER-2-вакцина, комбинация трастузумаба с анти-HER-3-препаратами или PI3K/mTOR-ингибиторами (например, эверолимус или BKM 120), ингибиторы HSP90 и SRC. Вполне вероятно, что эти механизмы могут стать также причиной резистентности к T-DM1, как и другие, такие как дисрегуляция экспрессии HER-2, низкая экспрессия в опухоли HER-2, потеря эктодомена HER-2, недостаточная интернализация комплекса HER-2-T-DM1, рециклинг комплекса HER-2-T-DM1 в плазматической мембране и т.д. [44].

С тех пор, как стали изучать многочисленные анти-HER-2-препараты, необходимо определить биомаркеры, которые стали бы предикатами чувствительности к этим агентам, параметры резистентности и, наконец, идентифицировать группу пациентов с наилучшим ответом на T-DM1. Таким образом мы повысим эффективность, снизим ненужную токсичность и минимизируем цену. К сожалению, на сегодняшний день ни одного предикативного биомаркера не найдено. Основываясь на уникальных характеристиках, препарат T-DM1 мог бы стать альтернативой химио- и таргетной терапии трастузумабом при метастатическом и раннем HER-2-позитивном РМЖ или в сочетании со стандартным лечением повысить эффективность проводимой терапии. Клинические исследования, такие как KAITLIN, STELA и TEAL, направлены на оценку эффективности комбинации T-DM1 с химиотерапией и таргетными препаратами [27, 45–47].

Взгляд на метастатический HER-2-позитивный РМЖ в последнее время значительно изменился. С момента публикации новых данных, относящихся не только к T-DM1, но и к препарату пертузумаб, последовательность анти-HER-2-терапии постоянно меняется.

Что касается результатов исследования MARIANNE, T-DM1 не уступает и является менее токсичным, чем комбинация трастузумаба с таксанами в 1-й линии. Тем не менее, принимая во внимание значительное улучшение ОВ, достигнутое в исследовании CLEOPATRA [48], в котором комбинация доцетаксела с трастузумабом и пертузумабом увеличивает ОВ до 15,7 мес по сравнению с доцетакселом, трастузумабом и плацебо, комбинация трастузумаба с таксанами не может более рассматриваться в качестве стандарта 1-й линии терапии. Таким образом, по результатам MARIANNE, ни T-DM1, ни комбинация T-DM1 + пертузумаб не превосходили эффективность трастузумаба в сочетании с таксанами. В данном контексте исследование CLEOPATRA доказывает, что комбинация доцетаксела с трастузумабом и пер-

тузумабом остается предпочтительной в качестве 1-й линии терапии метастатического HER-2-позитивного РМЖ, оставляя Т-DM1, очевидно, менее эффективной альтернативой. Таким образом, Т-DM1 в 1-й линии может подходить пациентам, которым противопоказан прием пертузумаба из-за высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

По данным исследования EMILIA, Т-DM1 показал свое превосходство против комбинации лапатиниба с капецитабином, которая являлась стандартом 2-й линии терапии во многих странах. С учетом значительного улучшения выживаемости и лучшего профиля токсичности Т-DM1 можно рассматривать как предпочтительный вариант для 2-й линии после предыдущей терапии трастузумабом в сочетании с таксанами. Наконец, принимая во внимание данные исследования TH3RESA, у пациентов, ранее не получавших Т-DM1 во 2-й линии, следует рекомендовать данный препарат в качестве 3-й или последующих линий [49].

Заключение

Использование препарата Кадсила® в терапии 2-й и последующих линий после прогрессирования на фоне применения трастузумаба в сочетании с таксанами или при появлении раннего рецидива (в течение 6 мес после завершения адъювантной терапии) связано с лучшими результатами (значительное увеличение продолжительности ответа, ВБП и ОВ), профилем безопасности и лучшей переносимостью у больных с распространенным HER-2-позитивным РМЖ в сравнении с другими имеющимися схемами лечения. Препарат Кадсила® в дозировке 3,6 мг/кг каждые 3 нед лучше переносится и менее кардиотоксичен, и нет никакой необходимости в предварительной корректировке дозы препарата.

Продолжающиеся исследования II и III фазы помогут определить, может ли Кадсила® применяться в 1-й линии терапии метастатического РМЖ, а также в адъювантном и неоадъювантном режимах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Giordano S.H., Temin S., Kirshner J.J. et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2078–99.
- Figuerola-Magalhaes M.C., Jelovac D., Connolly R.M., Wolff A.C. Treatment of HER-2-positive breast cancer. *Breast* 2014;23:128–36.
- Krop I., Winer E.P. Trastuzumab emtansine: a novel antibody-drug conjugate for HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:15–20.
- Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127–37.
- Dawood S., Broglio K., Buzdar A.U. et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol* 2010;28:92–8.
- Azim H., Azim H.A. Jr. Targeting Her-2/neu in breast cancer: as easy as this! *Oncology* 2008;74:150–7.
- Prat A., Parker J.S., Karginova O. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12:R68.
- Perou C.M., Parker J.S., Prat A. et al. Clinical implementation of the intrinsic subtypes of breast cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:718–9.
- Wolff A.C., Hammond M.E., Schwartz J.N. et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:18–43.
- Ross J.S., Fletcher J.A. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Oncologist* 1998;3:237–52.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
- Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–82.
- Cardoso F., Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:15–8.
- Menard S., Tagliabue E., Campiglio M., Pupa S.M. Role of HER-2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* 2000;182:150–62.
- Sliwkowski M.X. Ready to partner. *Nat Struct Biol* 2003;10:158–9.
- Arpino G., Gutierrez C., Weiss H. et al. Treatment of human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer xenografts with multiagent HER-targeted therapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:694–705.
- Chang J.C. HER-2 inhibition: from discovery to clinical practice. *Clin Cancer Res* 2007;13:1–3.
- Bartsch R., Frings S., Marty M. et al. Present and future breast cancer management-bench to bedside and back: a positioning paper of academia, regulatory authorities and pharmaceutical industry. *Ann Oncol* 2014;25:773–80.
- Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
- Lambert J.M., Chari R.J. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer. *J Med Chem* 2014;57(16):6949–64.
- Lewis P., Phillips G.D., Li G. et al. Targeting HER-2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280–90.
- Amiri-Kordestani L., Blumenthal G.M., Xu Q.C. et al. FDA approval: ado-trastuzumab emtansine for the treatment of patients with HER-2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(17):4436–41.
- Peddi P.F., Huvrutz S.A. Trastuzumab emtansine: the first targeted chemotherapy for treatment of breast cancer. *Future Oncol* 2013;9:319–26.
- Scaltriti M., Rojo F., Ocana A. et al. Expression of p95 HER-2, a truncated form of the HER-2 receptor, and response to anti-HER-2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:628–38.
- Molina M.A., Codony-Servat J., Albanell J. et al. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her-2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated HER-2 ectodomain

- cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:4744–9.
26. Baselga J., Norton L., Albanell J. et al. Recombinant humanized anti-HER-2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER-2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998;58:2825–31.
27. Diessner J., Bruttel V., Stein R.G. et al. Targeting of preexisting and induced breast cancer stem cells with trastuzumab and trastuzumab emtansine (T-DM1). *Cell Death Dis* 2014;5:e1149.
28. Junttila T.T., Li G., Parsons K. et al. Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:347–56.
29. Kovtun Y.V., Audette C.A., Mayo M.F. et al. Antibody-maytansinoid conjugates designed to bypass multidrug resistance. *Cancer Res* 2010;70:2528–37.
30. Baron J.M., Boster B.L., Barnett C.M. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2014;21(2):132–42.
31. Boyraz B., Sendur M.A., Aksoy S. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2013;29:405–14.
32. Krop I.E., Elias M.S., LoRusso P.M. et al. A dose-escalation study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), paclitaxel (T), and pertuzumab (P) in patients with HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with a trastuzumab-containing regimen. *Cancer Res* 2010;30:2.
33. Miller K.D., Dieras V., Harbeck N. et al. Phase IIa trial of trastuzumab emtansine with pertuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive, locally advanced, or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1437–44.
34. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783–91.
35. Welslau M., Dieras V., Sohn J.H. et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014;120:642–51.
36. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER-2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26:113–9.
37. Krop I.E., Kim S.B., Gonzalez-Martin A. et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:689–99.
38. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по лечению метастатического РМЖ. 2014. Доступно по: <http://www.breastcancersociety.ru>. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Manikhas A.G. et al. Clinical practice guidelines of Russian Society of Oncomammalogy for treatment of metastatic breast cancer. 2014. Available at: <http://www.breastcancersociety.ru>. (In Russ.)].
39. Болотина Л.В., Зикиряходжаев А.Д., Малыгин С.Е. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. Ассоциация онкологов России. М., 2014. 51 с. [Bolotina L.V., Zikiryakhodzhaev A.D., Malygin S.E. et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer patients. Russian Society of Oncologists. Moscow, 2014. 51 p. (In Russ.)].
40. Giordano S.H., Temin S., Kirshner J.J. et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(19):2078–99.
41. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast* 2014;23(5):489–502.
42. Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R. et al. Breast Cancer Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw* 2015;13(4):448–75.
43. http://www.agoonline.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/en/2015E_20_Cytotoxic_Therapy_in_MBC.pdf.
44. Barok M., Joensuu H., Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanism of action and drug resistance. *Breast Cancer Res* 2014;16:209.
45. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073916?term=NCT02073916&rank=1>.
46. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073487?term=NCT02073487&rank=1>.
47. Lianos G.D., Vlachos K., Zoras O. et al. Potential of antibody-drug conjugates and novel therapeutics in breast cancer management. *Onco Targets Ther* 2014;7:491–500.
48. Swain S., Baselga J., Kim S.-B. et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724–34.
49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.011>.



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

«Р-Фарм» – динамично растущая фармацевтическая компания



Завод по производству готовых лекарственных форм
г. Ярославль



Научно-производственный комплекс
по разработке и выпуску АФС
«Фармославль» г. Ростов Великий



На территории России функционирует более 60 филиалов и представительств, а штат насчитывает свыше 3 500 сотрудников.

Сфера деятельности охватывает разработку, исследования, производство, вывод на рынок широкого спектра лекарственных средств, предназначенных преимущественно для стационарной и специализированной медицинской помощи.

Собственная научно-исследовательская база, научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы с ведущими российскими и зарубежными академическими научно-исследовательскими институтами.

Осуществляет выпуск готовых лекарственных форм, химических и биотехнологических субстанций.

www.r-pharm.com



на правах рекламы

Резолюция по итогам совещания экспертов на тему «Современная анти-HER-2-терапия рака молочной железы. Организационные аспекты обеспечения больных»

3 сентября 2015 г. в г. Сочи состоялось совещание экспертов, посвященное теме «Современная анти-HER-2-терапия рака молочной железы. Организационные аспекты обеспечения больных».

На совещании обсуждались нерешенные задачи в области применения анти-HER-2-терапии рака молочной железы и вопросы обеспечения больных лекарственными препаратами.

Президент Российского общества онкомаммологов (РООМ) акад., чл.-корр. РАН, проф. **Владимир Федорович Семиглазов**, открывая заседание, представил доклад «Достижения и перспективы двойной блокады HER-2+ рака молочной железы», в котором речь шла о препарате Бейодайм. Данный препарат представляет собой комбинацию пертузумаба (перьеты) и трастузумаба (герцептина). Герцептин блокирует HER-2-опосредованные сигнальные пути, активирует антителозависимую клеточную цитотоксичность, предотвращает протеолитическое отщепление экโดмена HER-2-рецептора. Перьета же ингибирует процесс димеризации HER-2-рецепторов с другими рецепторами семейства HER, в том числе образование димера HER-2: HER-3, обладающего наибольшим онкогенным потенциалом. Сочетание данных препаратов обеспечивает блокаду большего количества HER-опосредованных внутриклеточных сигнальных путей, чем каждый из них в отдельности, что приводит к выраженному противоопухолевому эффекту. В докладе были приведены результаты исследования CLEOPATRA, в котором сравнивалась эффективность комбинации герцептина и доцетаксела с перьетой и без в 1-й линии терапии HER-2+ метастатического рака молочной железы. Было выявлено, что перьета в комбинации с герцептином и доцетакселом позволяет увеличить медиану выживаемости без прогрессирования до 18 мес в 1-й линии HER-2+ метастатического рака молочной железы. Также перьета в комбинации с герцептином и доцетакселом увеличивает выживаемость без прогрессирования во всех подгруппах пациентов. Во II фазу исследования NeoSphere по оценке эффективности комбинации пертузумаба и трастузумаба в неoadъювантном режиме были включены 4 группы пациентов: в 1-й группе назначали трастузумаб в сочетании с доцетакселом, во 2-й — то же плюс пертузумаб, в 3-й — только таргетную терапию (пертузумаб + трастузумаб) и в 4-й — пертузумаб и доцетаксел. После завершения неoadъювантной терапии выполнялась операция, после

которой пациентам, не получавшим химиотерапию (3-я группа), она проводилась уже в адъювантном режиме. Как оказалось, комбинация пертузумаба и трастузумаба вместе с химиотерапией доцетакселом значительно (почти в 2 раза) повышает частоту полной патоморфологической регрессии опухоли (pCR) по сравнению с терапией в других группах. Более высокие показатели беспрогрессивной и безрецидивной выживаемости свидетельствуют о сохраняющейся пользе неoadъювантного пертузумаба, добавленного к трастузумабу и доцетакселу, по сравнению с предыдущим стандартом неoadъювантной терапии. В целом исследование NeoSphere подтверждает правомерность ассоциации между pCR и долгосрочным исходом заболевания. На основании результатов данного исследования было предложено ввести данный препарат в стандарты лечения HER-2+ рака молочной железы в России и найти пути его получения пациентами в комплексной терапии заболевания.

Заместитель председателя правления Национального союза «Ассоциация онкологов России» **Дмитрий Александрович Борисов** в своем докладе «Вопросы обеспечения онкологических пациентов современной и эффективной специфической терапией» привел данные по финансированию высокотехнологичных лекарственных средств. Так, на 2014 г. финансирование рынка онкологических препаратов в России в сравнении с уровнем обеспечения в США и европейских странах оказалось ниже как минимум в 9 раз. Основным фактором, влияющим на объем рынка онкологических препаратов, является неполное финансирование потребности в лекарственных средствах для пациентов, однако доступность квалифицированной помощи также существенно влияет на ситуацию. По итогам 2014 г. объем рынка лекарственных средств, предназначенных для лечения онкологических заболеваний, составил 53 млрд руб. Из них 30 % составили средства, затраченные по программе «Семь высокотратных нозологий». В рамках данной программы лекарственными средствами обеспечиваются 2 % больных онкологическими заболеваниями (хронические онкогематологические заболевания). На остальные 98 % пациентов приходится 70 % затрат на лекарственное обеспечение за счет всех остальных бюджетов, включая собственные средства. При сравнении стоимости ежемесячных затрат на лекарственные препараты в России для лечения пациентов с HER-2+ раком молочной железы за период с 2014

по 2015 г. было потрачено более 5 млрд руб. Среднемесячные затраты на лекарственные препараты на 1 больного составили около 49 800 рублей. Согласно приведенным в докладе данным, затраты в различных регионах на лекарственные средства на 1 больного неравномерны. Так, в 10 регионах они превышают 100 тыс. руб. в месяц, в 35 регионах выше или равны среднемесячным затратам по стране и составляют 49 800 руб. и более. В 52 регионах они составляют менее среднемесячной суммы затрат по стране, при этом в 17 регионах стоимость лекарственных средств для лечения больных HER-2+ раком молочной железы составляет менее 20 тыс. руб. в месяц. Обращает на себя внимание то, что средняя стоимость лекарственной терапии за последние годы увеличилась более чем в 2 раза, в основном за счет таргетных препаратов. Ежегодно не менее 200 тыс. пациентов нуждаются в лекарственном лечении с момента постановки диагноза, но получают его не более 130 тыс. больных. Основные затраты (до 80 %) на лечение онкологических заболеваний приходится на пациентов с III–IV стадиями рака. Если сравнивать данные 5-летней выживаемости в России и США при раке молочной железы, то обращает на себя внимание тот факт, что в 1997 г. она составляла 53,8 и 88,5 % соответственно, а в 2009 г. — 56,7 и 90,3 % соответственно. В эту статистику не включены сведения о показателях 5-летней выживаемости среди пациентов, получивших лечение в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Таким образом, необходимы алгоритмы мониторинга клинической практики и обеспечения доступности лечения новыми лекарственными средствами. Для выработки алгоритма в профессиональных организациях необходимо проведение консилиумов, консультаций и мастер-классов. Ассоциацией онкологов России должны быть представлены клинические рекомендации и стандарты лечения. Для обеспечения доступности новых лекарственных средств должен быть сформирован резерв препаратов, в том числе не входящих в стандарт, поскольку согласно пункту 5 статьи 37 Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» пациент может быть обеспечен препаратом, не входящим в стандарт, по жизненным показаниям при наличии решения врачебной комиссии. Для обеспечения выполнения данного алгоритма должен быть выработан порядок взаимодействия Минздрава России с Департаментами здравоохранения и Ассоциацией онкологов России (включая RUSSCO и POOM), которые в свою очередь должны взаимодействовать с федеральными центрами и лечебно-профилактическими онкологическими учреждениями.

Стоит отметить, что в России при расчете бюджета учитывают расходы на лечение за предыдущий год. В стране не просчитывается стоимость риска потребности в той или иной медицинской услуге, как это делают страховые компании. Иными словами, тарифы, которые обозначены в обязательном медицинском страховании, не имеют ничего общего с реальной стоимостью лечения.

В докладе руководителя экспертной группы Межрегиональной ассоциации клинических фармакологов **Максима Юрьевича Фролова** были освещены вопросы доступности инновационных лекарственных средств. Было отмечено, что выбор метода лечения пациента остается за врачом. При этом должны быть учтены стандарты оказания медицинской помощи, клинические рекомендации российских врачебных сообществ, утвержденных Минюстом, учтены особенности конкретного клинического случая. В настоящее время назначаемые потенциально эффективные в терапии рака препараты лишь отчасти входят в лекарственные перечни. При выборе препарата для лечения должны быть учтены наличие показаний к его назначению и отсутствие противопоказаний, его присутствие в стандартах медицинской помощи, клинических рекомендациях (ASCO, ESMO, POOM), лекарственных перечнях (прежде всего, в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов). Также необходимо присутствие данного препарата в лекарственном формуляре лечебного учреждения, что при совершенствовании нормативной базы значительно уменьшило бы рутинную работу врачебных комиссий при использовании часто назначаемых лекарственных средств. При выборе препаратов и их комбинаций должны учитываться эффективность, безопасность, степень доступности, стоимость лечения и соотношение стоимость/эффективность. Обращение исключительно качественных лекарственных средств должно быть обеспечено работой Фармаконадзора, производством основных необходимых лекарственных средств в полном соответствии с принципами GMP и системой ограничительных списков для приоритетного финансирования. При отборе лекарственных препаратов системой здравоохранения должна быть обеспечена гармонизация лекарственных перечней со стандартами медицинской помощи и клиническими рекомендациями. Особенностью настоящего момента является формирование регионального формуляра практически только в рамках территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи населению, что не является достаточным.

Заместитель главного врача КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» **Вера Викторовна Ирбеткина** представила данные об организации

лекарственной терапии рака молочной железы в Красноярском крае. В своем докладе она отметила, что в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Красноярском крае в 2014 г. рак молочной железы составил 11,5 %. Общее число пролеченных больных раком молочной железы на 2014 г. составило 3603 пациента, из которых 164 — больные с HER+—статусом. В Красноярском крае утверждены региональные стандарты лечения больных раком молочной железы, основанные на рекомендациях POOM (2014), в которые включен таргетный препарат трастузумаб (герцептин).

В целях оптимизации лечебно-диагностического процесса предложено раннее активное выявление HER-2-позитивных пациенток, постановка их на учет с последующим динамическим наблюдением, обязательное проведение иммуногистохимического исследования при диагностике рака молочной железы в оптимальные сроки за счет централизации лабораторных мощностей. Мультидисциплинарный подход в определении тактики ведения пациенток, в том числе при назначении им таргетной терапии, заключается в перспективной закупочной политике организации, позволяющей повысить эффективность использования бюджетных средств. За счет предложенных мер в 2014 г. в Красноярском крае удалось достичь снижения одногодичной летальности при раке молочной железы до 5,8 %, что на 1,5 % ниже, чем в среднем по России. В докладе был представлен клинический случай. Пациентке 45 лет было проведено комбинированное лечение по поводу рака молочной железы IV стадии с множественными метастазами в печень. В октябре 2012 г. выполнена секторальная резекция правой молочной железы (гистологически: инвазивная протоковая карцинома, иммуногистохимически: рецепторы эстрогенов — 0, прогестерона — 0, HER-2/neu — 3+++). Проведено 47 курсов терапии пертузумабом (420 мг) в сочетании с трастузумабом (366 мг) и 8 курсов химиотерапии доцетакселом (75 мг/м²). На фоне проводимого лечения у больной отмечается длительная (более 2 лет) стабилизация процесса. Так, после 4 курсов достигнуто уменьшение опухолевого процесса более чем на 50 %, после 8 курсов отмечен регресс метастазов в печени на фоне удовлетворительной переносимости лечения. С июня 2015 г. пациентка получает Бейодайм за счет средств регионального бюджета.

Николай Петрович Дронов, председатель исполнительного комитета МОД «Движение против рака», заместитель исполнительного директора НП «Равное право на жизнь», член Общественного совета и Совета общественных организаций по защите прав пациентов при Минздраве России в начале своего доклада представил отдельные выдержки из Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан

в Российской Федерации». Было отмечено право пациента на «второе мнение». Далее был представлен опыт заочного консультирования пациентов силами институтов гражданского общества, в частности НП «Равное право на жизнь». В качестве задач заочного консультирования были определены следующие пункты: оказание содействия пациентам в полном объеме в оптимальные сроки вне зависимости от места проживания; формирование у пациентов стойкой и осознанной приверженности к научно обоснованным и клинически проверенным методам профилактики, диагностики и лечения, а также реабилитации, формирование у пациентов комплаентности к врачебным назначениям; повышение или максимально длительное сохранение качества жизни пациента и его семьи; консультирование пациентов и их родственников о современных методах диагностики и лечения. В конце доклада были приведены некоторые полезные итоги онлайн-консультаций. Например, увеличение числа пациентов, обладающих достоверной информацией о диагностике и современном комплексном высокоэффективном лечении злокачественных новообразований, маршрутизации, а также о реабилитации после проведенной терапии. Повышение у пациентов приверженности к врачебным назначениям и осведомленности о порядках оказания и стандартах медицинской помощи, а также современных клинических рекомендациях; осведомленности пациентов и их близких о государственных гарантиях в сфере охраны здоровья, содействие защите прав пациентов со злокачественными новообразованиями на гарантированный и своевременный доступ к эффективным и современным, в том числе инновационным, методам диагностики и противоопухолевой терапии, включая доступ к современным противоопухолевым препаратам и реабилитационным процедурам; содействие в реализации принципа приоритета интересов пациента при оказании медицинской помощи; в повышении доступности, качества и персонализации медицинской помощи пациентам; повышение доступности современных противоопухолевых препаратов для пациентов. По итогам доклада были обсуждены проблемы, связанные с медицинским туризмом. Было подчеркнуто, что одним из фундаментальных принципов является оказание доступной и качественной медицинской помощи по месту жительства пациента.

С докладом о практических аспектах применения препарата Бейодайм выступил маркетинг-менеджер ЗАО «Р-Фарм» **Сергей Сергеевич Дудкин**. Было отмечено, что на сегодняшний день персонализированная медицина достаточно дорога вследствие немассовости применения и задействования высокотехнологичных методов, тем не менее является доступной опцией при адекватном адресном назначении. Ситуация может быть переломной в сторону значительной экономии

в медицине, поскольку при правильной диагностике и тактике лечения общие затраты резко сокращаются. Для примера был взят Независимый комитет экспертов при Минздраве Канады, который принял решение о выделении фонда для использования препарата Перьета-Герцептин Комбо Пак (аналог препарата Бейодайм). Финансирование фонда осуществляется за счет программы поддержки новых лекарственных средств в соответствии со специфическими критериями. Было принято решение о финансировании терапии препаратом Перьета-Герцептин Комбо Пак у пациентов с HER-2-позитивным метастатическим раком молочной железы, которые не получали предшествующую анти-HER-2-терапию или химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Определение четких критериев доступа к терапии позволило сфокусироваться на пациентах, которые получают максимальный эффект от проводимого лечения, действуя при этом в рамках ограниченного бюджета. Препарат Бейодайм демонстрирует беспрецедентные данные по общей выживаемости больных метастатическим HER-2-позитивным раком молочной железы и дополнительно позволяет экономить средства, выделяемые на дорогостоящие препараты для проведения последующих линий специфической терапии, а также на препараты поддерживающего лечения, на которые выделяются значительные бюджетные средства.

По данным статистики, за неполный 2015 г. в рамках государственных закупок было приобретено 864

упаковки препарата. Стоит отметить, что в год на 1 больного уходит около 19 упаковок препарата.

В августе 2015 г. для препарата Бейодайм было зарегистрировано новое назначение — неоадьювантная терапия, которое открывает новые горизонты лечения больных HER-2-позитивным раком молочной железы на ранних стадиях, что позволит экономить весьма значительные бюджетные средства за счет уменьшения количества рецидивов заболевания и снижения госпитализации больных с распространенным процессом.

Бейодайм был рекомендован комиссией Минздрава России для включения в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств. Следующими важными этапами внедрения препарата в медицинскую практику были названы включение Бейодайма в федеральные и региональные клинические стандарты лечения рака молочной железы, а также в программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами, региональные программы и формуляры.

В ходе дискуссии была озвучена позиция Минздрава России, направленная на то, что общественные и профессиональные организации должны взаимодействовать. Также было заявлено, что увеличение групп пациентов, получающих терапию, за счет урезания схемы терапии неприемлемо. Было предложено ввести в стандарт определение HER-2-рецепторного статуса опухоли для выявления показаний к таргетной терапии.

*Д.А. Борисов, М.Ю. Бяхов, Н.П. Дронов,
С.С. Дудкин, В.В. Ирбеткина, Г.М. Манихас,
В.Ф. Семиглазов, М.Ю. Фролов*

Фиброзно-кистозная болезнь и риск рака молочной железы (обзор литературы)

В.Г. Беспалов¹, М.Л. Травина²

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

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

²ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России;

Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Контакты: Владимир Григорьевич Беспалов bespalov_nio@mail.ru

В статье рассматриваются взаимосвязь этиологии и факторов риска фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) и рака молочной железы (РМЖ), патогенез ФКБ в связи с повышением риска РМЖ, оценка риска РМЖ у больных ФКБ; патогенетическое лечение ФКБ, направленное на профилактику РМЖ; применение лекарственного препарата прожестожель для лечения ФКБ и профилактики РМЖ. ФКБ и РМЖ имеют общую этиологию, большинство факторов риска являются одинаковыми для них. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани молочных желез, что приводит к развитию ФКБ, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов — к развитию РМЖ. Решающим в оценке степени риска РМЖ у больных ФКБ является морфологическое исследование ткани молочных желез, полученной при биопсии. Риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативной форме ФКБ. При пролиферативной форме ФКБ без атипии риск РМЖ возрастает в 2 раза, с атипией — в 4 раза. Риск развития РМЖ при ФКБ с протоковой или дольковой карциномой *in situ* является максимальным и может увеличиваться в 12 раз. Прожестожель — гормональный лекарственный препарат, содержащий прогестерон, для местного применения. Результаты проведенных исследований и наблюдений позволяют заключить, что монотерапия препаратом прожестожель является эффективным и безопасным методом патогенетического лечения ФКБ, что может расцениваться как опосредованная профилактика риска РМЖ.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная болезнь, рак молочной железы, факторы риска, этиология, патогенез, маммографическая плотность, пролиферация эпителия, клеточная атипия, прожестожель, профилактика рака молочной железы

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-4-58-70

Fibrocystic disease and breast cancer risk (a review of literature)

V.G. Bespalov¹, M.L. Travina²

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;

68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint-Petersburg, 197758, Russia;

²Scientific Centre of Children Health, Ministry of Health of Russia;

2 build. 1 Lomonosovsky Prospekt, Moscow, 119991, Russia

The article discusses the relationship between etiology and risk factors of fibrocystic disease (FCD) and breast cancer (BC), pathogenesis of FCD in connection with increasing risk of BC, assessment of BC risk in patients with FCD; pathogenetic treatment of FCD aimed for preventing BC; the use of the drug progestogel for the treatment of FCD and prevention of BC. FCD and BC have general etiology and the most risk factors are identical for the both pathologies. Multiple risk factors disturb hormonal balance in the organism of a woman, cause hyperestrogenism and epithelium hyperproliferation in the mammary tissue that results in the development of FCD and at presence of congenital or acquired gene damage results in the development of BC. Decision value for the estimation of degree of a BC risk in patients with FCD has morphological research of mammary tissue got at a biopsy. The risk of developing BC for non-proliferative FCD does not rise or is minimal. Proliferative FCD without atypia or with atypia was associated with significantly increased BC risk in 2 or 4 times, correspondingly. The risk of developing BC for FCD with ductal or lobular carcinoma *in situ* is maximal and may be increased in 12 times. Progesterone is hormonal medicinal drug containing progesterone for local application. Results of undertaken studies and supervisions allow to conclude that progesterone is not only effective and safe drug for pathogenetic treatment of FCD and thus could be regarded as indirect factor to decrease BC risk.

Key words: fibrocystic disease, breast cancer, risk factors, etiology, pathogenesis, mammographic density, epithelium proliferation, cellular atypia, progesterone, prevention of breast cancer

Введение

Фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ) — самая распространенная патология молочных желез (МЖ). Статистический учет ФКБ не ведется, но, по оценкам разных авторов, ее частота в женской популяции составляет до 50 % [1, 2]. До настоящего времени отсутствуют общепринятая терминология, единые принципы диагностики и лечения данной патологии; данные литературы по этой проблеме противоречивы. В отечественной и зарубежной литературе для определения данной патологии обычно применяются термины «мастопатия», «фиброзно-кистозная болезнь», «доброкачественная болезнь груди», «фиброаденоматоз», «дисгормональная гиперплазия молочных желез», «доброкачественная дисплазия молочных желез». Все данные термины фактически используются для обозначения доброкачественных заболеваний МЖ, клинически характеризующихся масталгией, отеком, появлением диффузных и узловатых уплотнений в ткани МЖ, иногда патологическими выделениями из сосков. При рентгеновском маммографическом и ультразвуковом исследованиях (УЗИ) в ткани МЖ при доброкачественных заболеваниях выявляются уплотнения и кисты, при гистологическом исследовании находят гиперплазию, атипическую гиперплазию эпителиальной ткани в протоковых и дольковых структурах, гиперплазию соединительной ткани. Как правило, масталгия, величина и консистенция уплотнений, отек связаны с менструальным циклом и усиливаются в предменструальный период. При клиническом исследовании проявления ФКБ обнаруживаются у 20 % женщин, при маммографическом, эхографическом и гистологическом исследованиях — у 50 % [3, 4].

ФКБ как отдельная нозологическая единица была выделена в конце XIX века, долгое время это заболевание рассматривалось как этап, предшествующий возникновению рака МЖ (РМЖ). В настоящее время взгляды на ФКБ претерпели существенные изменения, в целом данная патология не является предраком или стадией онкологического процесса в МЖ. Однако не следует недооценивать роль ФКБ в развитии РМЖ. В странах с высоким уровнем заболеваемости РМЖ высока распространенность и ФКБ; в странах с низким уровнем — значительно реже у женщин встречается и ФКБ. Неуклонный рост заболеваемости РМЖ в XX веке во многих странах сопровождался параллельным ростом распространенности ФКБ. В России с середины 80-х годов прошлого века РМЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин, заболеваемость РМЖ неуклонно растет. В 2013 г. в России зарегистрировано 60 717 новых случаев РМЖ, что составило 20,9 % в структуре онкологической заболеваемости женщин. За 10 лет стандартизованный показатель заболеваемости вырос

на 19,84 %, отмечен рост на 1,79 % в год [5]. При этом ФКБ имеется у 50–60 % российских женщин [6].

Существуют 4 группы доказательств связи ФКБ с РМЖ:

- 1) у ФКБ и РМЖ общие факторы риска;
- 2) патогенез ФКБ и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет относительный или абсолютный избыток эстрогенов — длительная хроническая гиперэстрогения;
- 3) при удалении МЖ в связи с раковой опухолью в окружающих тканях нередко можно обнаружить различные морфологические проявления ФКБ и предраковые изменения;
- 4) в эпидемиологических исследованиях у больных РМЖ чаще наблюдалась предшествующая ФКБ [7].

Выделяют более 50 доброкачественных заболеваний МЖ или вариантов ФКБ, среди которых многие существенно повышают риск РМЖ. Своевременная диагностика и лечение ФКБ чрезвычайно важны, так как борьба с данной патологией не только улучшает качество жизни, но и должна быть направлена на профилактику РМЖ.

Данный обзор посвящен анализу связи ФКБ с РМЖ и оценке риска РМЖ у пациенток, страдающих ФКБ.

Взаимосвязь этиологии и факторов риска фиброзно-кистозной болезни и рака молочной железы

РМЖ — полиэтиологическое заболевание, к настоящему времени идентифицировано более 80 факторов его риска, которые можно разделить на 5 групп: половые и возрастные; генетические; репродуктивные; гормональные и обменные; внешней среды и стиля жизни. Как правило, к развитию РМЖ приводит не один фактор, а целый комплекс. Этиология ФКБ по сравнению с РМЖ менее изучена, но также можно сказать, что ФКБ — полиэтиологическое заболевание, а факторы риска можно разделить на те же вышеуказанные 5 групп. Основные факторы риска РМЖ и ФКБ приведены в табл. 1. Если РМЖ в большинстве случаев развивается в постменопаузальном возрасте, то пик заболеваемости ФКБ приходится на возраст 30–50 лет, т. е. ФКБ предшествует развитию РМЖ. Кровные родственники, больные РМЖ; наличие мутантных генов, отвечающих за репарацию ДНК и биосинтез половых гормонов, являются одновременно факторами риска и РМЖ, и ФКБ. Большинство репродуктивных факторов риска одинаковы для РМЖ и ФКБ: раннее менархе, низкая частота родов, поздние первые роды, отсутствие или короткий период грудного вскармливания, искусственные аборты, высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном возрасте. Гормональные и обменные факторы риска в основном совпадают для РМЖ и ФКБ: гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипо-

Таблица 1. Факторы риска РМЖ и ФКБ

Группа факторов	РМЖ [8–14]	ФКБ [1, 2, 8, 15–21]
Половые и возрастные	Женский пол; 1/3 случаев в пременопаузе, 2/3 — в постменопаузе	Женский пол; 30–50 лет
Генетические	Кровные родственники, больные РМЖ; носители мутантных генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> , мутации других генов — <i>p53</i> , <i>ATM</i> , <i>NBS1</i> , <i>LKB1</i> ; генетические синдромы, в первично-множествен- ные опухоли которых входит РМЖ	Кровные родственники, больные РМЖ; полимор- физм генов, участвующих в биосинтезе половых гормонов, генов репарации ДНК; носители мутантных генов <i>BRCA1</i> и <i>BRCA2</i> ; чаще пролиферативные формы ФКБ и более высокая рентгеновская плотность маммограмм
Репродуктивные	Раннее менархе — до 12 лет; поздняя менопауза — после 52 лет; отсутствие беременностей; поздние первые роды — после 30 лет; отсутствие или короткий период грудного вскарм- ливания; искусственные аборты; высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном и постменопаузальном возрасте	Раннее менархе — до 12 лет; низкая частота родов; низкая частота первой беременности, закончившейся родами; высокая частота искусственных абортов; отсутствие или короткий период грудного вскармливания; высокая рентгеновская плотность маммограмм в позднем репродуктивном возрасте
Гормональные и обменные	Гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотире- оз, высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1, нарушения менструального цикла, бесплодие; мастопатия, аднекситы, кисты яичников, миомы матки, эндометриоз; ожирение в постменопаузальном возрасте, сахарный диабет, болезни печени; заместительная гормональная терапия; использование оральных контрацептивов более 10 лет	Гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотире- оз, дефицит прогестерона в лютеиновой фазе, болезни щитовидной железы; нарушения менстру- ального цикла, миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, кисты и опухоли яичников, синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников; ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, болезни печени
Внешняя среда и стиль жизни	Воздействие ионизирующей радиации и химиче- ских канцерогенов; избыток алкоголя, жиров, калорий, животных белков; недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минера- лов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; гиподинамия	Избыток алкоголя, жиров, калорий, животных белков; недостаток овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; хрониче- ские стрессы, фрустрирующие ситуации (неудов- летворенность положением в обществе, конфлик- ты), сексуальная неудовлетворенность; гиподинамия

тиреоз; гиперпластические заболевания гениталий и гинекологические заболевания, связанные с нарушениями гормонального баланса; ожирение, сахарный диабет, болезни печени. Из факторов внешней среды и стиля жизни одинаковы для РМЖ и ФКБ нарушения питания в виде избытка алкоголя, жиров, калорий, животных белков и недостатка овощей и фруктов, пищевых волокон, витаминов и минералов; депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; сниженная физическая активность (см. табл. 1).

Таким образом, ФКБ и РМЖ имеют общую этиологию, большинство факторов риска являются одинаковыми для них.

Патогенез фиброзно-кистозной болезни и повышение риска рака молочной железы

Хроническая гиперэстрогения лежит в основе патогенеза как ФКБ, так и РМЖ. Главной причиной хронической гиперэстрогении и столь широкой распространенности ФКБ и РМЖ в экономически развитых странах является изменение акушерского портрета женщины. Если в XIX веке менархе у девочек наступало примерно в 17 лет, а менопауза у женщин — в 40 лет,

то сейчас соответственно в 12–14 лет и 50–52 года. Если в XIX веке женщины часто рожали и длительно кормили грудью, то с середины XX века большинство женщин рожают 1–2 детей. В результате период репродуктивного возраста женщины увеличился в 2 раза, в среднем с 20 до 40 лет, а количество менструальных циклов на протяжении жизни выросло в 4 раза — в среднем со 100 до 400 [22, 23]. Современная женщина испытывает значительно более длительное воздействие эстрогенов.

В патогенезе ФКБ имеют значение такие факторы, как овариальная недостаточность (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы цикла, относительное преобладание эстрадиола и недостаток прогестерона), изменение рецепции к половым стероидным гормонам, активность пролиферации и апоптоза эпителия, изменение васкуляризации ткани МЖ [1–4, 23]. Эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия МЖ, осуществляя митогенный эффект за счет активации выработки протеинов, вовлеченных в контроль клеточного цикла, и стимулируя экспрессию генов, необходимых для клеточного деления, в частности протоонкогена *c-myc*. С увеличе-

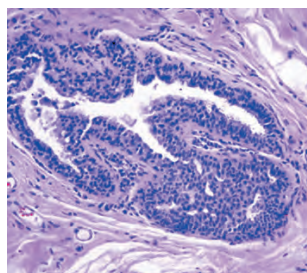


Рис. 1. Обычная протоковая гиперплазия

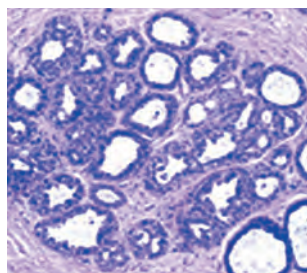


Рис. 2. Обычная дольковая гиперплазия

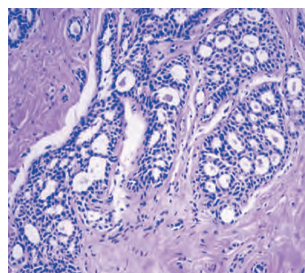


Рис. 3. Атипичная протоковая гиперплазия

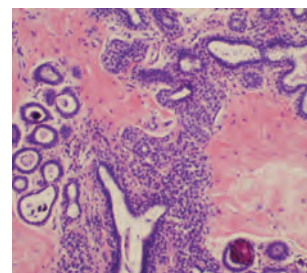


Рис. 4. Атипичная дольковая гиперплазия

нием возраста больных ФКБ наблюдается возрастание частоты выраженной и атипической гиперплазии эпителия с формированием его солидных пролифератов, кистообразования и фиброзирование внутридольковой стромы. При пролиферативных формах ФКБ формируются очаги с избыточным содержанием в эпителии эстрогеновых рецепторов, высокой активностью пролиферации и апоптоза клеток. При пролиферативных формах ФКБ в ткани МЖ наблюдается увеличение содержания альфа-эстрогеновых рецепторов, изменение относительного содержания альфа- и бета-эстрогеновых рецепторов, альфа- и бета-прогестероновых рецепторов; повышение чувствительности эпителия к эстрадиолу, активация комплекса циклинзависимых киназ, альфа-трансформирующего и эпидермального факторов роста, усиление пролиферативной активности эпителия, нарушение процессов апоптоза, усиление васкуляризации паренхимы. Все вышеназванные патологические механизмы повышают риск РМЖ [11].

Морфологические изменения при ФКБ постепенно прогрессируют [3, 24–26]. Сначала появляются диффузные изменения в виде эктазии протоков, образования кист, фиброза стромы, затем очаговые узлы на фоне диффузной патологии. Далее в узлах появляется гиперпролиферация эпителия в протоках или дольке МЖ. Выделяют эпителиальный, миоэпителиальный и фиброэпителиальный типы пролиферации. На следующей стадии трансформации в пролифератах появляются атипичные клетки. Предрак МЖ – морфологическое понятие. К основным формам предраковых изменений относят протоковую атипичную гиперплазию эпителия и протоковую карциному *in situ*, дольковую атипичную гиперплазию эпителия и дольковую карциному *in situ*. При непролиферативных формах ФКБ в просветах железистых полостей отсутствуют разрастания эпителия. При обычной гиперплазии эпителия наблюдаются очаги разрастания нормального эпителия в протоках (рис. 1) или дольках (рис. 2) МЖ. При атипичной гиперплазии эпителия выявляются скопления атипичных клеток в протоках (рис. 3) или дольках (рис. 4) МЖ. При протоковой карциноме *in situ* (рис. 5) и дольковой карциноме *in situ* (рис. 6) скопления клеток в про-

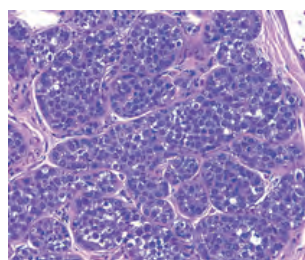
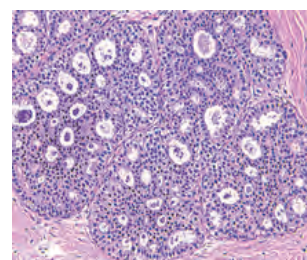
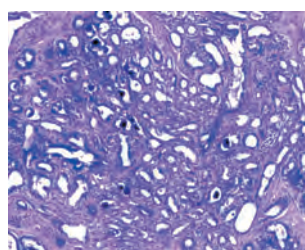
Рис. 5. Протоковая карцинома *in situ*Рис. 6. Дольковая карцинома *in situ*

Рис. 7. Склерозирующий аденоз

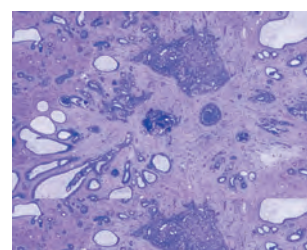


Рис. 8. Радиальный рубец

токах или дольках МЖ приобретают признаки неинфильтрирующего рака. К предраковым изменениям относят склерозирующий аденоз, при котором наблюдаются различные пролиферативные изменения, включающие разрастания мелких желез, протоковую гиперплазию, фиброзные разрастания стромы, микрокальцинаты (рис. 7), а также радиальный рубец, при этом на гистологическом препарате преобладает фиброэластическая ткань, внутри которой видны радиально расходящиеся протоки с гиперплазией эпителия, кисты, микрокальцинаты (рис. 8).

Коллегия американских патологов рекомендовала подразделять женщин с ФКБ на 3 категории в зависимости от выявленных при биопсии морфологических изменений, определяющих риск РМЖ:

- 1) непролиферативная ФКБ – риск развития РМЖ не повышен и соответствует таковому в популяции;
- 2) пролиферативная ФКБ без атипии – риск РМЖ повышен в 1,5–2 раза по сравнению с популяцией;
- 3) пролиферативная ФКБ с атипией – риск РМЖ повышен в 4–5 раз по сравнению с популяцией [24, 27].

Таким образом, ФКБ можно считать биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию ФКБ, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов — к развитию РМЖ.

Риск рака молочной железы у больных фиброзно-кистозной болезнью

ФКБ является самостоятельным фактором риска РМЖ. В табл. 2 приведены результаты наиболее крупных эпидемиологических когортных проспективных и ретроспективных исследований или исследований по методу случай/контроль. Диагноз ФКБ ставился при гистологическом анализе биоптатов ткани МЖ. Средние сроки наблюдения за женщинами после постановки диагноза ФКБ составляли от 6 до 20 лет. В качестве контроля для вычисления относительного риска РМЖ использовались показатели его частоты в общей популяции данного региона, среди женщин без ФКБ, с непролиферативной ФКБ. Как наличие ФКБ вообще, так и различные ее формы повышали риск РМЖ. ФКБ без пролиферации эпителия статистически недостоверно, а в некоторых исследованиях и статистически достоверно повышала риск РМЖ в 1,27–2,23 раза. ФКБ с гиперплазией без атипии статистически достоверно повышала риск РМЖ в 1,53–3,58 раза, ФКБ с атипичной гиперплазией — в 2,03–10,35 раза. Выявление у пациенток с ФКБ при биопсии склерозирующего аденоза и радиальных рубцов дополнительно повышало риск РМЖ. Даже один из симптомов ФКБ — длительная циклическая масталгия — повышал риск РМЖ по сравнению с общепопуляционным риском (см. табл. 2).

Выявлена связь некоторых других патологических морфологических изменений в ткани МЖ с риском РМЖ. При наличии крупных кист в МЖ риск развития РМЖ существенно повышается. При крупнокистозной ФКБ риск РМЖ повышается у женщин до 45 лет в 5,9 раза, у женщин старше 55 лет — в 1,7 раза по сравнению с популяционным [23]. Выявление атипичных клеток в аспирационной жидкости из соска повышало риск развития РМЖ в 2,1 раза по сравнению с женщинами, у которых не были выявлены атипичные клетки [48]. Фиброаденомы МЖ сами по себе малигнизируются редко — в 0,5–1,5 % случаев [23]. Однако у больных с фиброаденомой и фиброаденомой на фоне пролиферативной ФКБ риск РМЖ был выше соответственно в 2,17 и 3,88 раза по сравнению с общей популяцией [46]; наличие в анамнезе фиброаденомы, удаленной при эксцизионной биопсии, особенно сложной фиброаденомы с гиперпролиферацией

эпителия, повышало в последующем риск развития РМЖ в других участках ткани МЖ [29].

Другие факторы риска могут вносить дополнительный вклад в повышение риска РМЖ у пациенток с ФКБ, хотя этот вопрос на сегодняшний день мало изучен. У больных пролиферативными формами ФКБ с атипией и без нее семейная история РМЖ, по данным разных авторов, как незначительно дополнительно повышала риск РМЖ [39], так и весьма существенно — в 4–10 раз и более [23]. У больных ФКБ роды после 25 лет и количество беременностей менее 3 дополнительно повышали риск РМЖ в 2 раза [49].

Независимым фактором риска развития РМЖ является высокая маммографическая плотность. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что ее повышение ассоциируется с увеличением риска развития РМЖ в 3–6 раз, что существенно выше, чем при многих других факторах риска [50, 51]. Маммографическая плотность определяется соотношением эпителиального и стромального компонентов, с одной стороны, и жира — с другой, с возрастом величина маммографической плотности снижается и, как правило, у женщин в постменопаузе не превышает 10–30 % [50]. По классификации N. F. Boyd различают 6 степеней маммографической плотности: I — 0 %, II — от 1 до 10 %, III — от 11 до 25 %, IV — от 26 до 50 %, V — от 51 до 75 % и VI — более 75 %, при этом относительный риск развития РМЖ составляет соответственно 0; 1,2; 2,2; 2,4; 3,4 и 5,3 [4]. У женщин от 35 до 74 лет с пролиферативными формами ФКБ высокая маммографическая плотность дополнительно повышала риск РМЖ на 9,3–27,8 % [52]. У женщин с маммографической плотностью более 25 % в 2 раза увеличивался риск развития пролиферативной ФКБ по сравнению с женщинами с маммографической плотностью менее 25 % [53]. У женщин с маммографической плотностью более 75 % по сравнению с пациентками с нулевой маммографической плотностью относительный риск пролиферативной ФКБ составил 13,85, а пролиферативной ФКБ с атипией и/или карциномы *in situ* — 9,23 [54].

S. W. Dyrstad и соавт. [55] в 2015 г. провели метаанализ 32 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований о связи ФКБ с риском РМЖ. Средний возраст пациенток в период выявления ФКБ при биопсии составил 46,1 года, диагноза РМЖ — 55,9 года, средний срок наблюдения 12,8 (3,3–20,6) года; относительный риск РМЖ при непролиферативных формах ФКБ статистически недостоверно повышался до 1,17, при пролиферативных формах ФКБ без атипии — статистически достоверно повышался до 1,76, при пролиферативных формах ФКБ с атипией — до 3,93. Авторы сделали заключение, что пролиферативные формы ФКБ как без атипии, так и с атипией достоверно повышают риск РМЖ; у дан-

Таблица 2. Повышение риска РМЖ у больных с различными формами ФКБ

Число больных, n	Форма ФКБ	Контроль	Относительный риск РМЖ	Источник
545 171	Непролиферативная; пролиферативная с атипией; пролиферативная без атипии	Женщины без ФКБ	2,23 4,56 3,58	[28]
2136	Фиброаденома при эксцизионной биопсии	Женщины без фиброаденомы	Простая фиброаденома – 1,49; сложная – 2,27	[29]
13 434	Без склерозирующего аденоза; со склерозирующим аденозом	Стандартизованный риск РМЖ в популяции	1,52 2,10	[30]
2252	С радиальными рубцами	ФКБ без радиальных рубцов	2,0	[31]
1406	Пролиферативная с атипией	ФКБ непролиферативная	3,29	[32]
20 976	Различные формы ФКБ	Риск РМЖ в популяции	2,3	[33]
1239	Пролиферативная без атипии; пролиферативная с атипией	Нормальная МЖ или ФКБ непролиферативная	1,45 5,27	[34]
6311	Пролиферативная без атипии; пролиферативная с атипией	ФКБ непролиферативная	1,7 3,75	[35]
14 602	Выявленная при биопсии с повышенной плотностью маммограмм	Женщины с нормальными маммограммами	1,95–3,36	[36]
331	С единичными/множественными очагами атипичной гиперплазии	Расчетный риск РМЖ в популяции	3,88/10,35	[37]
4970	Пролиферативная с атипией и без нее	ФКБ непролиферативная	1,7–5,0	[38]
2005	Пролиферативная с атипией и без нее; с семейной историей РМЖ и без	ФКБ непролиферативная без семейной истории РМЖ	2,45–5,37	[39]
9155	С атипичной протоковой или дольковой гиперплазией	ФКБ непролиферативная и пролиферативная без атипии	5,11–7,01	[40]
247	Длительная циклическая масталгия	Риск РМЖ в популяции	5,31	[41]
9556	С радиальными рубцами	ФКБ без радиальных рубцов	1,82–2,14	[42]
9087	Непролиферативная; пролиферативная без атипии; пролиферативная с атипией	Расчетный риск РМЖ в популяции	1,27 1,88 4,24	[25]
11 307	Непролиферативная	Женщины без ФКБ	1,60 (в целом) и 1,95 (для женщин старше 50 лет)	[43]
1056	Гиперплазия без атипии; аденоз; атипичная протоковая гиперплазия; дольковая гиперплазия	ФКБ непролиферативная	1,53 2,08 2,03 4,55	[44]
743	Пролиферативная без атипии; пролиферативная с атипией	ФКБ непролиферативная	1,8 3,6	[45]
1835	Фиброаденома; фиброаденома с гиперплазией	Риск РМЖ в популяции	2,17 3,88	[46]
2731	Выявленная при биопсии; внутрипротоковая папиллома; аденоз; фиброзно-кистозная мастопатия; атипичная гиперплазия	Риск РМЖ в популяции	1,8 3,9 2,5 1,5 1,8–7,2	[47]

Таблица 3. Степень риска РМЖ при различных гистологических вариантах ФКБ [4]

Риск РМЖ	Диагноз ФКБ
1	Непролиферативная форма; фиброаденомы; апокринная метаплазия; эктазия протоков; фиброз; аденоз
2	Гиперплазия: ФКБ с гиперпролиферацией эпителия; фиброаденомы с гиперпролиферацией; склерозирующий аденоз
4	Атипическая протоковая или дольковая гиперплазия
6	Атипическая протоковая или дольковая гиперплазия с отягощенной наследственностью
12	Протоковая или дольковая карцинома <i>in situ</i>

ных пациенток необходимы меры профилактики, такие как дополнительные методы скрининга и химиопрофилактика.

В табл. 3 представлена степень риска РМЖ при различных гистологических вариантах ФКБ.

Таким образом, риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах ФКБ, при пролиферативной ФКБ риск возрастает в 2 раза, при пролиферативной ФКБ с атипией – в 4 раза и достигает наиболее высоких цифр (до 12 раз) при протоковой или дольковой карциноме *in situ*.

Лечение фиброзно-кистозной болезни и профилактика рака молочной железы

Всех женщин, страдающих ФКБ, нельзя относить в группу повышенного риска РМЖ. В группу повышенного онкологического риска женщины, страдающие ФКБ, могут быть отнесены после оценки всех индивидуальных факторов риска и морфологического анализа тканей МЖ. Примерно у 5 % женщин с ФКБ выявляется атипическая гиперплазия [56]. Формировать группы риска РМЖ легче в тех странах, где проводится популяционная скрининговая маммография, так как при обнаружении подозрительных изменений на маммограммах женщины подвергаются биопсии, что позволяет своевременно выявлять пролиферативные формы ФКБ и карциному *in situ*. Показателем качества популяционного маммографического скрининга является частота протоковой карциномы *in situ*, которая должна составлять 20 % и более в структуре всех выявленных при скрининге случаев РМЖ [11, 56].

В лечении различных форм ФКБ сегодня применяются диетотерапия, психологическая коррекция, гормональные и негормональные средства: витамины, минералы, гепатопротекторы, мочегонные, ферментные препараты, иммунокорректоры, адаптогены, нестероидные противовоспалительные препараты, фитопрепараты [57, 58]. Общепринятых стандартов

консервативного лечения ФКБ на сегодняшний день нет. На практике приходится сталкиваться как с опытом одновременного назначения пациентке большого количества препаратов, так и с мнением ряда врачей, что ФКБ вообще не требует какого-либо лечения. К общим недостаткам большинства применяемых сегодня средств можно отнести невысокую эффективность, наличие побочного и токсического действия, необходимость применения в комплексе с другими средствами, нацеленность только на облегчение патологической симптоматики, а не на более серьезную задачу – профилактику РМЖ. Поэтому актуальной является проблема создания специальных лекарственных средств для лечения ФКБ. С учетом характера данной патологии средства для лечения ФКБ должны быть эффективными, безопасными, годиться для длительного применения, быть направлены на профилактику РМЖ. Патогенетическое лечение ФКБ относят к первичной профилактике РМЖ [6, 8, 16, 18].

Учитывая, что дефицит прогестерона является ключевым фактором патогенеза ФКМ, логично утверждать, что локальное применение прогестерона патогенетически обусловлено.

Наблюдение за женщинами, страдающими ФКБ, и проведение патогенетического лечения направлено на профилактику РМЖ. Однако научные и практические аспекты проблемы ФКБ продолжают оставаться в онкологии дискуссионными. Не все онкологи считают необходимым длительное наблюдение и проведение лечения при ФКБ в целях профилактики РМЖ. К тому же современная медицина просто не имеет технических возможностей вести адекватное наблюдение и лечение огромного контингента женщин, страдающих ФКБ. В СССР усилия онкологической службы, направленные на выявление, лечение и диспансеризацию пациенток с ФКБ, не привели к поставленной цели – снижению заболеваемости РМЖ. Для того чтобы добиться реальных успехов по снижению заболеваемости РМЖ, необходима большая работа по формированию групп риска из пациенток, страдающих ФКБ, более точная идентификация индивидуального риска и пожизненное проведение у данных пациенток профилактических мероприятий.

Применение лекарственного препарата прожестожель для лечения фиброзно-кистозной болезни и профилактики рака молочной железы

Прожестожель – гормональный лекарственный препарат, содержащий прогестерон. Прожестожель выгодно отличается от большинства гормоносодержащих препаратов тем, что прогестерон доставляется в ткани-мишени путем аппликации. Благодаря этому в тканях МЖ терапевтический уровень прогестерона достигается с использованием минимального количе-

ства препарата, не оказывающего влияния на общий профиль половых гормонов. Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью прожестожеля, исключаяющей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии [59]. Если говорить о возможностях профилактического применения препарата для снижения риска РМЖ, то безопасность стоит на первом месте.

Прожестожель выпускается в виде 1 % водно-спиртового геля, содержит 1,0 г натурального прогестерона на 100 г геля для трансдермального применения, 1 доза аппликатора содержит 25 мг прогестерона. Для лечения ФКБ рекомендуется наносить на кожу каждой МЖ 1 аппликацию (2,5 г геля) 1 раз в сутки. Гель наносится ежедневно, в том числе во время менструации, в течение 1–3 мес без перерыва. Прожестожель также применяют циклично с 16-го по 25-й день менструального цикла [60]. Прожестожель является выбором патогенетической терапии при ФКБ и может назначаться в монотерапии. По результатам клинических исследований и опыту применения, масталгия у пациенток с ФКБ купируется уже в течение первых дней лечения прожестожелем, но для планового лечения необходимо проведение курса не менее 3 мес. Применение прожестожеля безопасно, поэтому его можно назначать для купирования болевого синдрома у пациенток с ФКБ до получения результатов углубленного обследования.

Локальная гиперэстрогения, преобладание эстрогенов над прогестероном в тканях МЖ является важным патогенетическим механизмом развития ФКБ [61]. При трансдермальном применении прожестожеля через кожу проникает примерно 10 % от нанесенной дозы. Применение прогестерона в виде местных препаратов значительно увеличивает концентрацию прогестерона только в тканях МЖ, а также приводит к повышению его уровня в слюне и капиллярной крови, но вызывает незначительные изменения его содержания в сыворотке венозной крови [62–64]. В настоящее время наиболее патогенетически обоснованным в лечении ФКБ считается устранение гормонального дисбаланса между эстрогенами и прогестероном [60]. Прожестожель увеличивает концентрацию прогестерона в тканях МЖ, корректирует локальный дисбаланс между концентрациями эстрогенов и прогестерона, благодаря чему устраняет отек, уменьшает болевой синдром, останавливает рост фиброзно-кистозных образований.

В многочисленных исследованиях доказана высокая эффективность прожестожеля в лечении больных с различными формами ФКБ. Прожестожель уменьшает напряжение и болезненность МЖ и хорошо переносится пациентками. Например, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных ФКБ положительный результат от лечения

наблюдался в 92 % случаев в группе пациенток, использовавших прожестожель, и в 24 % случаев — в группе плацебо [67]. В исследованиях И.Ю. Коган и соавт. после лечения больных ФКБ прожестожелем в течение 6 мес у 88 % пациенток наблюдался полный регресс болевого синдрома, оставшиеся 12 % испытывали болезненные ощущения только при физических нагрузках; продолжительность масталгии уменьшилась на 50 %, средняя продолжительность болевого синдрома снизилась с 7,5 до 3,6 дня; через 4 мес применения прожестожеля у пациенток в 4 раза реже выявлялись кисты МЖ [61, 65]. В клиническом исследовании 106 женщин с различными формами ФКБ в возрасте от 20 до 55 лет установлено, что прожестожель эффективен при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, а также мастопатии с преобладанием фиброзного компонента в первые сутки после применения у 75 % больных. Стабильный эффект при данных формах ФКБ был достигнут через 3 мес в 90 % случаев. Эффективность использования прожестожеля при диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента была наиболее выраженной на 2-е сутки у 85 % больных. Через 4 мес в данной группе наблюдался стойкий положительный эффект в виде исчезновения болей в МЖ и уменьшения плотности измененных тканей [59].

Ценность прожестожеля состоит в том, что его применение у больных ФКБ не только эффективно устраняет субъективные и объективные симптомы данной патологии, но и направлено на профилактику РМЖ. Высокий уровень эстрогенов стимулирует клеточный рост и пролиферацию млечных протоков на протяжении каждого менструального цикла [66]. Прогестерон стимулирует 17-бета-гидроксистероид-дегидрогеназу 2-го типа, преобразующую эстрадиол в менее активный эстрон [67]. Местное применение прогестерона снижает проявления изменений в тканях МЖ, вызванных избытком эстрогенов, уменьшает митотическую активность протокового и долькового эпителия в них [68, 69]. В когортном эпидемиологическом исследовании 1150 женщин пременопаузального возраста, за которыми наблюдали в течение 13 лет, установлено, что длительное применение прожестожеля не увеличивает риск РМЖ, более того, совместная терапия пероральным и трансдермальным прогестероном снижала риск развития РМЖ [70].

В клинических наблюдениях установлено, что прожестожель снижает маммографическую плотность, улучшает состояние ткани МЖ и вызывает регрессию кист по данным УЗИ. При совместном применении прожестожеля и мамоклама отмечено более эффективное снижение маммографической плотности у женщин позднего репродуктивного возраста, страдающих ФКБ. Приводим описание 3 клинических случаев.

Пациентка Т., 50 лет, обратилась с жалобами на болезненность и нагрубание МЖ с 14-го дня цикла. Из анамнеза жизни: менструация регулярная, беременностей — 5, родов — 2. Гинекологических и эндокринологических заболеваний нет, инфекций не выявлено. Избыточного веса нет. Наследственность неотягощена. При осмотре: МЖ развиты правильно, мягкие, чувствительные при пальпации. Выделения серозные, с двух сторон. Лимфатические узлы не пальпируются. Пациентка направлена на маммографическое исследование. Из протокола маммографического исследования: железистая ткань в центральной зоне и верхне-наружном квадранте с 2 сторон; слева под соском кальцинат (рис. 9). С учетом наличия железистого компонента направлена на дообследование ультразвуковым методом. Из протокола УЗИ: железистая ткань с выраженной отечностью, жировая ткань; визуализируются протоки в центральной зоне, не расширенные; лимфатические узлы мелкие реактивные, структурные, до 5 мм. Диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия. Основываясь на болезненности МЖ во вторую фазу менструального цикла, пациентке была назначена монотерапия препаратом прожестожель (с 15-го по 1-й день следующего цикла на обе груди 1 раз в день в течение 4 мес). Рекомендовано динамическое наблюдение и контроль УЗИ через 6 мес. Пациентка пришла на контрольное обследование через год. Из анамнеза известно, что боли прекратились в течение нескольких дней после первого использования прожестожеля. Курс провела полностью. На данный момент времени гинекологический анамнез тот же, менструация продолжается. Жалоб на МЖ пе-

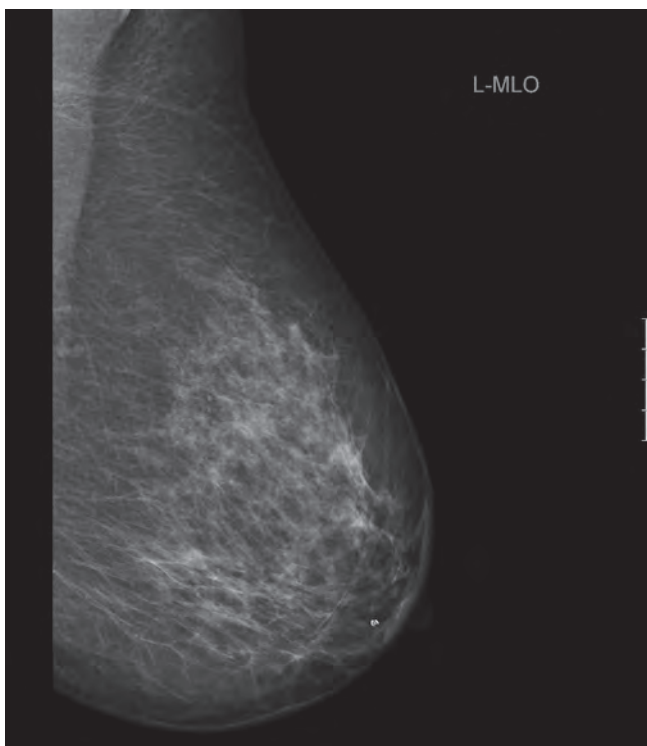


Рис. 9. Маммограмма пациентки Т. до лечения

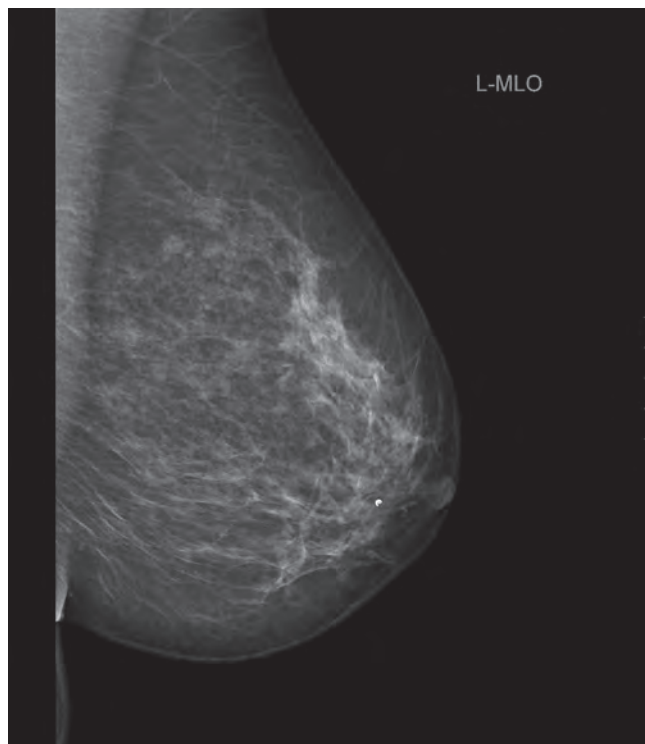


Рис. 10. Маммограмма пациентки Т. после лечения прожестожелем

ред менструацией нет. При осмотре: МЖ развиты правильно, мягкие, безболезненные. Выделений нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Проведена по возрасту контрольная маммография. Из протокола маммографического исследования: отмечается положительная динамика, уменьшение плотности железистой ткани в центральной зоне и верхне-наружном квадранте с 2 сторон; слева под соском кальцинат (рис. 10).

Пациентка М., 21 год. Из анамнеза: беременностей не было. Менструация нерегулярная. Получала лечение у гинеколога по поводу дисфункции. Гормональный баланс не проверяла. Избыточного веса нет. Наследственность неотягощена. При осмотре: МЖ развиты правильно, плотные, резко болезненные при пальпации. Выделения: прозрачные скудные с 2 сторон. Лимфатические узлы мелкие подвижные. Пациентка направлена на УЗИ МЖ. Из протокола УЗИ: отечная железистая ткань по всей железе с участками аденозной плотности (рис. 11). Диагноз: диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. С учетом плотной, отечной ткани назначена монотерапия препаратом прожестожель в непрерывном режиме 1–2 раза в день на обе груди в течение 3 мес и рекомендована консультация гинеколога. При динамическом наблюдении болезненность МЖ уменьшилась через 2 дня, а нагрубание и отечность — в течение 2 нед. Курс лечения назначенным препаратом проведен полностью. Через 3 мес при осмотре МЖ мягкие, безболезненные. Выделений нет. Со слов пациентки, МЖ уменьшились в размере. При УЗИ: железистая ткань с хорошо визуализируемыми

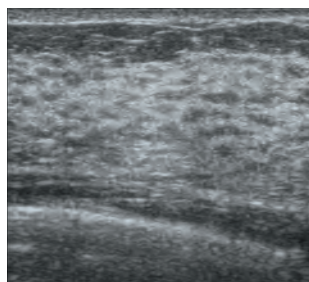


Рис. 11. Эхограмма пациентки М. до лечения

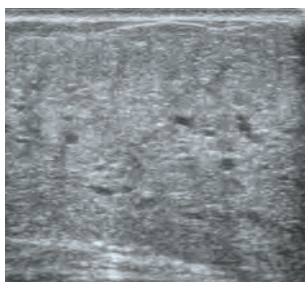


Рис. 12. Эхограмма пациентки М. после лечения прожестожелем

междолевыми и терминальными млечными протоками (рис. 12). Диагноз: практически здорова.

Пациентка А., 30 лет, обратилась с жалобами на болезненность, тяжесть и плотность МЖ за 7–10 дней до менструации. Боли появились после стресса 4 мес назад. Из анамнеза: 2 родов, лактация до 6 мес. Последние роды 3 года назад. До беременностей пролечена инфекция *Chlamidia trachomatis*. Овариальный цикл 28 дней, менструации регулярные продолжительностью до 5 дней. Семейный анамнез не отягощен. На момент осмотра: МЖ развиты правильно, при пальпации крупнодольчатого строения с участками тканевой плотности, болезненные при пальпации. Выделения серозные с 2 сторон из нескольких протоков, обильные. УЗИ МЖ: железистая и жировая ткань в равном соотношении. Под сосками хорошо визуализируются протоки, расширенные до 0,2–0,3 см, с образованием мелких псевдокист (анэхогенные включения со связью с протоком) до 0,7 см с 2 сторон (рис. 13). Справа в верхне-наружном квадранте анэхогенное образование $2,2 \times 3,3$ см. Слева в верхне-наружном квадранте анэхогенное включение $0,9 \times 0,4$ см. Лимфатические узлы в аксиллярных зонах структурные, реактивные, размерами до 0,8 см. Диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия, эктазия протоков, кисты с 2 сторон. Учитывая данные анамнеза, клинического осмотра и УЗИ, проведена санация кисты справа (киста более 1,0 см; цитология: клетки выстилки кисты и бесструктурные массы) и назначено лечение на 3 мес: прожестожель 1 раз в день с 15-го по 1-й день следующего цикла на обе груди и витаминно-минеральный комплекс (витамины Е, С, D₃, группы В; селен, цинк, магний,

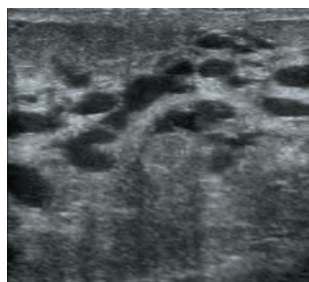


Рис. 13. Пациентка А. Эхограмма протоковой системы под соском справа до лечения

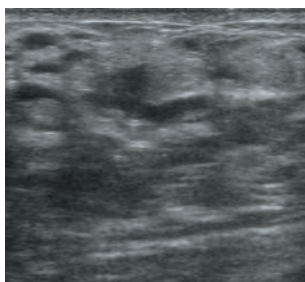


Рис. 14. Пациентка А. Эхограмма протоковой системы под соском справа через 3 мес лечения

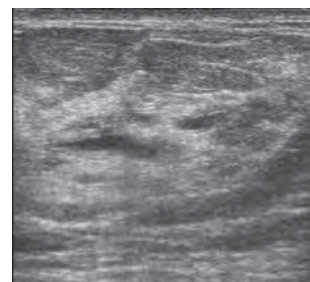


Рис. 15. Пациентка А. Эхограмма протоковой системы под соском справа через 6 мес лечения

йод; полиненасыщенные жирные кислоты, клетчатка). Рекомендовано: УЗИ МЖ через 3 мес, а также контроль тиреотропного гормона, Т₄ свободного, пролактина, определение инфекций, передающихся половым путем. На повторном приеме через 3 мес отмечается полное исчезновение болевого и отека симптомов со стороны МЖ. При пальпации МЖ мягкие, безболезненные, выделения уменьшились, но выявляются на момент осмотра. При УЗИ положительная динамика: железистая и жировая ткань, значительно уменьшилась плотность ткани и визуализация протоков, псевдокисты не визуализируются (рис. 14). Справа в верхне-наружном квадранте киста после санации не визуализируется. Слева в верхне-наружном квадранте киста $0,8 \times 0,4$ см, практически без динамики. Диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия. Киста слева. Патогенетическое лечебное действие прожестожеля направлено на снижение пролиферативной активности тканей за счет активизации апоптоза, а также уменьшение влияния пролактина за счет повышения уровня местного прогестерона; происходит уменьшение отека, секреторной активности тканей и положительная динамика в лечении кист и эктазий протоков. С учетом сохранения некоторых симптомов и наблюдаемой положительной динамики от предложенного лечения, а также отсутствия отклонений в анализах, терапия не корректировалась и продлена еще на 3 мес. На повторном приеме через 6 мес жалоб нет. При осмотре: МЖ мягкие, безболезненные. Выделений не выявлено. При УЗИ дальнейшая положительная динамика: железистая и жировая ткань, единичные протоки под сосками с 2 сторон до 0,1 см (рис. 15). Слева в верхне-наружном квадранте визуализируется киста $0,6 \times 0,3$ см (положительная динамика). Диагноз: фиброзно-кистозная мастопатия. Киста слева. Учитывая симптомы УЗИ, нельзя на данном этапе поставить диагноз: здорова. Пациентке рекомендована оральная контрацепция.

Заключение

ФКБ является биомаркером гормонального неблагополучия на уровне организма и локального неблагополучия в ткани МЖ. Множественные факторы риска, в большинстве своем совпадающие для ФКБ и РМЖ, нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролифера-

цию эпителия в ткани МЖ, что приводит к развитию ФКБ, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов — к развитию РМЖ. Решающим в оценке степени риска развития РМЖ у больных ФКБ является морфологическое исследование ткани МЖ, полученной при биопсии. Риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативных формах ФКБ, при пролиферативной ФКБ риск возра-

стает в 2 раза, при пролиферативной ФКБ с атипией — в 4 раза и достигает наиболее высоких цифр (до 12 раз) при протоковой или дольковой карциноме *in situ*. Патогенетическое лечение ФКБ направлено на профилактику РМЖ. Гель прожестожель не только эффективный и безопасный препарат для патогенетического лечения ФКБ, но при длительном применении прожестожель снижает риск РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. СПб., 2010. 32 с. [Kogan I.Yu., Myasnikova M.O. Diagnosis and treatment of mastopathy. Saint-Petersburg, 2010. 32 p. (In Russ.).]
2. Onstad M., Stuckey A. Benign breast disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40(3):459–73.
3. Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006;11(5):435–49.
4. Santen R.J., Mansel R. Benign breast disorders. *N Engl J Med* 2005;353(3):275–85.
5. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2015. 250 p. (In Russ.).]
6. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М. и др. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2008;(2):48–54. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V., Burdina L.M. et al. Medicinal pathogenetic correction of benign breast disease. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of the Female Reproductive System 2008;(2):48–54. (In Russ.).]
7. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006. С. 6–60. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Kletsel A.E. Noninvasive and invasive breast tumors. Saint-Petersburg, 2006. Pp. 6–60. (In Russ.).]
8. Беспалов В.Г. Лечение мастопатии и первичная профилактика рака молочной железы. Лечащий врач 2007;(5):88–9. [Bespalov V.G. The treatment of mastopathy and primary prevention of breast cancer. *Lechashchiy vrach* = Attending Physician 2007;(5):88–9. (In Russ.).]
9. Высоцкая И.В., Погодина Е.М., Гладиллина И.А. и др. Клиническая маммология (практическое руководство). Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летагина. М., 2010. С. 54–6. [Vysotskaya I.V., Pogodina E.M., Gladilina I.A. et al. Clinical mammology (practical guide). Ed. by M.I. Davydov, V.P. Letyagin. Moscow, 2010. Pp. 54–6. (In Russ.).]
10. Любченко Л.Н. Генетическое тестирование при наследственном раке молочной железы. Практическая онкология 2014;15(3):107–17. [Lyubchenko L.N. Genetic testing for hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = Practical Oncology 2014;15(3):107–17. (In Russ.).]
11. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение. М., 2014. 352 с. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast cancer: biology, local and systemic treatment. Moscow, 2014. 352 p. (In Russ.).]
12. Colditz G.A., Bohlke K., Berkey C.S. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(3):567–79.
13. Meads C., Ahmed I., Riley R.D. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(2):365–77.
14. Pfeiffer R.M., Park Y., Kreimer A.R. et al. Risk prediction for breast, endometrial, and ovarian cancer in white women aged 50 y or older: derivation and validation from population-based cohort studies. *PLoS Med* 2013;10(7):e1001492.
15. Горюшина О.Г. Мастопатия. Под ред. В.Ф. Семиглазова. СПб., 2000. 109 с. [Goryushina O.G. Mastopathy. Ed. by V.F. Semiglazov. Saint-Petersburg, 2000. 109 p. (In Russ.).]
16. Мустафин Ч.К., Кузнецова С.В. Дисгормональные болезни молочной железы. Под ред. Е.Г. Пинхосевича. М., 2009. 126 с. [Mustafin Ch.K., Kuznetsova S.V. Dishormonal diseases of the breast. Ed. by E.G. Pinhosevich. Moscow, 2009. 126 p. (In Russ.).]
17. Пашов А.И., Коренев С.В. Доброкачественная дисплазия молочной железы в практике акушера-гинеколога. Калининград, 2015. 48 с. [Pashov A.I., Korenev S.V. Breast benign dysplasia in the practice of obstetrician-gynecologist. Kaliningrad, 2015. 48 p. (In Russ.).]
18. Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. С.С. Чистякова. М., 2011. С. 53–83. [Chistyakov S.S., Selchuk V.Yu., Grebennikova O.P. et al. Tumors of the female reproductive system. Ed. by S.S. Chistyakov. Moscow, 2011. Pp. 53–83. (In Russ.).]
19. Frazier A.L., Rosenberg S.M. Preadolescent and adolescent risk factors for benign breast disease. *J Adolesc Health* 2013;52(5 Suppl):S36–40.
20. Jorgensen T.J., Helzlsouer K.J., Clipp S.C. et al. DNA repair gene variants associated with benign breast disease in high cancer risk women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(1):346–50.
21. Pearlman M.D., Griffin J.L. Benign breast disease. *Obstet Gynecol* 2010;116(3):747–58.
22. Беспалов В.Г. Новое в лечении мастопатии. Лечащий врач 2007;(3):92–3. [Bespalov V.G. What is new in treatment of mastopathy. *Lechashchiy vrach* = Attending Physician 2007;(3):92–3. (In Russ.).]
23. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. М., 2005. 112 с. [Zotov A.S., Belik E.O. Mastopathy and breast cancer. Moscow, 2005. 112 p. (In Russ.).]
24. Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб., 2003. Pp. 137–66. [Neishtadt E.L., Vorobyeva O.A. Pathology of the breast. Saint-Petersburg, 2003. Pp. 137–66. (In Russ.).]
25. Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229–37.
26. Morrow M., Schnitt S.J., Norton L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015;12(4):227–38.
27. Silvera S., Rohan T. Benign proliferative epithelial disorders of the breast: a review of the epidemiologic evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(3):397–409.
28. Castells X., Domingo L., Corominas J.M. et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative

- or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(1):237–44.
29. Nassar A., Visscher D.W., Degnim A.C. et al. Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(2):397–405.
30. Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C. et al. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;144(1):205–12.
31. Aroner S.A., Collins L.C., Connolly J.L. et al. Radial scars and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139(1):277–85.
32. Cote M.L., Ruterbusch J.J., Alosh B. et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5(12):1375–80.
33. Goldacre M.J., Abisgold J.D., Yeates D.G., Vessey M.P. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health (Oxf)* 2010;32(4):565–71.
34. Kabat G.C., Jones J.G., Olson N. et al. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21(6):821–8.
35. Worsham M.J., Raju U., Lu M. et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(1):1–7.
36. Ashbeck E.L., Rosenberg R.D., Stauber P.M., Key C.R. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(3):467–72.
37. Degnim A.C., Visscher D.W., Berman H.K. et al. Stratification of breast cancer risk in women with atypia: a Mayo cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2671–7.
38. Worsham M.J., Abrams J., Raju U. Breast cancer incidence in a cohort of women with benign breast disease from a multiethnic, primary health care population. *Breast J* 2007;13(2):115–21.
39. Collins L.C., Baer H.J., Tamimi R.M. et al. The influence of family history on breast cancer risk in women with biopsy-confirmed benign breast disease: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2006;107(6):1240–7.
40. Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. *Am J Surg Pathol* 2006;30(6):665–72.
41. Plu-Bureau G., Le M.G., Sitruk-Ware R., Thalabard J.C. Cyclical mastalgia and breast cancer risk: results of a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1229–31.
42. Sanders M.E., Page D.L., Simpson J.F. et al. Interdependence of radial scar and proliferative disease with respect to invasive breast carcinoma risk in patients with benign breast biopsies. *Cancer* 2006;106(7):1453–61.
43. Wang J., Costantino J.P., Tan-Chiu E. et al. Lower-category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(8):616–20.
44. Shaaban A.M., Sloane J.P., West C.R. et al. Histopathologic types of benign breast lesions and the risk of breast cancer: case-control study. *Am J Surg Pathol* 2002;26(4):421–30.
45. Byrne C., Connolly J.L., Colditz G.A., Schnitt S.J. Biopsy confirmed benign breast disease, postmenopausal use of exogenous female hormones, and breast carcinoma risk. *Cancer* 2000;89(10):2046–52.
46. Dupont W.D., Page D.L., Parl F.F. et al. Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 1994;331(1):10–5.
47. Krieger N., Hiatt R.A. Risk of breast cancer after benign breast diseases. Variation by histologic type, degree of atypia, age at biopsy, and length of follow-up. *Am J Epidemiol* 1992;135(6):619–31.
48. Hornberger J., Chen S.C., Li Q. et al. Proliferative epithelial disease identified in nipple aspirate fluid and risk of developing breast cancer: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2015;31(2):253–62.
49. Kabat G.C., Jones J.G., Olson N. et al. Risk factors for breast cancer in women biopsied for benign breast disease: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol* 2010;34(1):34–9.
50. Васильев Д.А., Зайцев А.Н., Берштейн Л.М. Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;(3):15–22. [Vasilyev D.A., Zaitsev A.N., Bernstein L.M. Mammographic density and factors determining it from the point of view of high oncological risks. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2011;(3):15–22. (In Russ.)].
51. Pettersson A., Graff R.E., Ursin G. et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5):pii: dju078.
52. Tice J.A., Miglioretti D.L., Li C.S. et al. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3137–43.
53. Friedenreich C., Bryant H., Alexander F. et al. Risk factors for benign proliferative breast disease. *Int J Epidemiol* 2000;29(4):637–44.
54. Boyd N.F., Jensen H.M., Cooke G. et al. Mammographic densities and the prevalence and incidence of histological types of benign breast disease. Reference Pathologists of the Canadian National Breast Screening Study. *Eur J Cancer Prev* 2000;9(1):15–24.
55. Dyrstad S.W., Yan Y., Fowler A.M., Colditz G.A. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(3):569–75.
56. Socolov D., Anghelache I., Ilea C. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015;119(1):135–40.
57. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Ким Е.А., Левкина Н.В. Практические рекомендации по лекарственной коррекции диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(2):45–52. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Kim E.A., Levkina N.V. Practical guidelines for drug correction of diffuse dysgymonal dysplasia of the breast. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2014;(2):45–52. (In Russ.)].
58. Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Левкина Н.В. Гормональная терапия диффузной мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;(3):53–7. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Levkina N.V. Hormone therapy for diffuse mastopathy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2014;(3):53–7. (In Russ.)].
59. Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прогестерола при диффузных формах мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(1):57–60. [Mesikh E.V., Rozhkova N.I. Use of progesterone in diffuse forms of mastopathy. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System* 2012;(1):57–60. (In Russ.)].
60. Коган И.Ю., Мясникова М.О., Мусина Е.В. Прогестерон в лечении мастопатии. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб., 2012. 68 с. [Kogan I.Yu., Myasninkova M.O., Musina E.V. Progesterone in the treatment of mastopathy. Ed. by E.K. Aylamazyan. Saint-Petersburg, 2012. 68 p. (In Russ.)].
61. De Boever J., Verheugen C., Van Maele G., Vandekerckhove D. Steroid concentrations in serum, glandular breast tissue, and breast cyst fluid of control and progesterone-treated patients. *Endocrinology of Cystic Breast Disease*. Ed. by A. Angeli. New York: Raven Press, 1983. Pp. 93–9.
62. Du J.Y., Sanchez P., Kim L. et al. Percutaneous progesterone delivery via cream or gel application in postmenopausal women: a randomized cross-over study of progesterone levels in serum, whole blood, saliva, and capillary blood. *Menopause* 2013;20(11):1169–75.
63. Zava D.T., Groves M.N., Stanczyk F.Z. Percutaneous absorption of progesterone. *Maturitas* 2014;77(2):91–2.
64. Sitruk-Ware R., Sterkers N., Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: hormonal investigation. *Obstet Gynecol* 1979;53(4):457–60.
65. Коган И.Ю., Мусина Е.В. Местное применение микронизированного прогестеро-

на у больных репродуктивного возраста с мастопатией. Акушерство и гинекология 2012;(2):102–6. [Kogan I.Yu., Musina E.V. Topical application of micronized progesterone in patients of reproductive age with mastopathy. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2012;(2):102–6. (In Russ.)].

66. Obr A.E., Edwards D.P. The biology of progesterone receptor in the normal

mammary gland and in breast cancer. Mol Cell Endocrinol 2012;357(1):4–17.

67. Pasqualini J.R. Differential effects of progestins on breast tissue enzymes. Maturitas 2003;46(Suppl 1):S45–54.

68. Barrat J., de Lignieres B., Marpeau L. et al. Effet *in vivo* de l'administration locale de progesterone sur l'activité mitotique des galactophores humains. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1990;19(3):269–74.

69. Tanos T., Brisken C. What signals operate in the mammary niche? Breast Dis 2008;29(1):69–82.

70. Plu-Bureau G., Le M.G., Thalabard J.C. et al. Percutaneous progesterone use and risk of breast cancer: Results from a French cohort study of premenopausal women with benign breast disease. Cancer Det Prev 1999;23(4):290–6.

Комплексный подход к диагностике миомы матки и оценке темпов ее роста

Ю.Ю. Уханова¹, Л.В. Дикарёва¹, Е.Г. Шварёв¹, А.К. Аюпова²

¹Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121;

²лаборатория физики конденсированного состояния ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет»; Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 20а

Контакты: Людмила Васильевна Дикарёва dikareval@mail.ru

Распространенность миомы матки, в том числе и быстрорастущей, в популяции достаточно высока и не имеет тенденции к снижению. Оценка темпов роста миомы матки важна для своевременного выбора адекватной тактики ведения таких пациенток. В то же время отсутствуют четкие критерии, позволяющие практическому врачу решить вопрос об оптимальном объеме лечения. Одним из подходов к решению данной проблемы является разработка новых методов диагностики клинко-морфологических вариантов миомы матки. В этой связи изучены и сопоставлены особенности структур твердой фазы менструальных выделений, содержание маркеров пролиферации (APRIL) и апоптоза (TRAIL) у больных медленно- (простой) и быстрорастущей миомой матки. Установлена взаимосвязь между клинко-морфологическими показателями, темпом роста миомы матки, уровнями APRIL и TRAIL, а также аномальными структурами, выявленными в менструальных выделениях пациенток с использованием метода краевой дегидратации.

В исследование включены 111 женщин в возрасте от 31 до 56 лет. Все они были разделены на 3 группы: 1-я — контрольная, в которую была включена 41 пациентка без гинекологических заболеваний; 2-я, куда вошли 40 больных с медленно-растущей миомой матки, и 3-я, включающая 30 больных с быстрорастущей миомой матки.

Цель исследования — разработать комбинированный подход к диагностике быстрорастущей миомы матки путем определения структурных особенностей биологической жидкости (менструальных выделений), идентификации в них лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL), и лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL).

В исследовании использовались клинический, биохимический, статистический методы и метод краевой дегидратации биологических жидкостей.

Ключевые слова: метод краевой дегидратации биологических жидкостей, менструальные выделения, медленно-растущая миома матки, быстрорастущая миома матки, маркеры апоптоза и пролиферации

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-4-71-75

An integrated approach to the diagnosis and evaluation of uterine myoma in growth rates

Yu. Yu. Ukhanova¹, L. V. Dikaryova¹, E. G. Shvaryov¹, A. K. Ayupova²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics with Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia;

²Laboratory of Condensed State Physics, Astrakhan State University; 20a Tatishcheva St., 414056, Astrakhan, Russia

The incidence of uterine myoma, including rapid-growing, in a population is sufficiently high and does not tend to decrease. Therefore, assessment of growth of uterine myoma is important for the early selection of adequate tactics of these patients. At the same time, there are no clear criteria for the practitioner to decide on the optimal amount of treatment. One approach to solving this problem is the development of new methods of diagnosis of clinical and morphological variants of uterine myoma. In this regard, we studied and compared features of the structures of solids menstrual content of markers of proliferation and apoptosis (APRIL and TRAIL) in patients with slow- (simple) and rapid-growing uterine myoma. The relationship between the clinical and morphological parameters, the rate of growth of uterine myoma, the levels of APRIL and TRAIL, and abnormal structures identified in menstrual secretions of patients using the method of boundary dehydration.

The study included 111 women aged 31 to 56 years. They were divided into three groups: control, which included 41 patients without gynecological diseases; the second one, which included 40 patients with slow-growing and the third one — 30 patients with rapid-growing uterine myoma.

Objective: to develop a combined approach to the diagnosis of rapid-growing uterine myoma by determining structural features of the biological fluid — menstrual flow, identifying them ligand induces proliferation (APRIL), and the ligand induces apoptosis (TRAIL).

The study used clinical, biochemical, statistical methods and the method boundary dehydration of biological fluids.

Key words: method of boundary dehydration of biological fluids, menses, slow-growing uterine myoma, rapid-growing uterine myoma, markers of apoptosis and proliferation

Введение

Актуальность проблемы быстрорастущей миомы матки (ММ) обусловлена не только развитием известных осложнений, но и частым сочетанием ее с гиперпластическими процессами и раком эндометрия, особенно у пациенток перименопаузального возраста [1, 2]. Как показывает опыт, до 75 % больных ММ подвергаются оперативному лечению, причем каждая четвертая — это женщина репродуктивного возраста, нуждающаяся в сохранении фертильности [2]. Для повышения возможности выполнения органосберегающего варианта лечения ММ у пациенток молодого возраста принципиально важным является не только выявление заболевания на ранних этапах развития, но и возможность оценки темпов роста опухоли, что пока еще остается трудной и далеко не до конца решенной задачей [3].

Традиционно морфологические исследования в медицине были сосредоточены главным образом на тканях и клеточных элементах, в то время как структурные особенности биологических жидкостей (БЖ) остаются малоизученными. Исследование анизотропных структур сыворотки крови в аналитических ячейках у здоровых лиц и при различных заболеваниях позволило российским ученым В.Н. Шабалину и С.Н. Шатохиной получить результаты, имеющие как фундаментальное (общебиологическое), так и прикладное значение [4]. Обращено внимание на перспективность микроскопического изучения строения твердой фазы БЖ с использованием методов структурного анализа (клиновидной, угловой и краевой дегидратации) для ранней диагностики акушерской и гинекологической патологии [1, 3, 5]. При этом наибольший объем клинически важной информации, связанной с формированием патологических процессов репродуктивных органов, заключается в появлении ряда структурных маркеров твердой фазы в цервикальной слизи, эндометриальных смывах (ЭС) и менструальных выделениях (МВ) — БЖ, оттекающих непосредственно из патологически измененной матки [3, 5].

В последние годы активно изучаются процессы нарушения апоптоза — запрограммированной гибели постаревших, структурно и функционально неполноценных клеток [2, 6]. Именно торможение апоптоза, в результате которого указанные клетки не элиминируются, а накапливаются, по мнению ряда авторов, служит пусковым механизмом образования и роста многих новообразований [7, 8].

Разработка и внедрение новых методов диагностики гормонозависимых опухолей (в том числе и ММ) на основе микроскопического изучения особенностей строения твердой фазы БЖ (ЭС и МВ) в сочетании с определением уровней лигандов, индуцирующих пролиферацию (TRAIL) и апоптоз (APRIL), является

одним из инновационных подходов к решению рассматриваемой клинической проблемы [9].

Материалы и методы

Объектом нашего исследования явились МВ женщин с медленно- и быстрорастущей ММ. В исследование вошли 111 женщин в возрасте от 31 до 56 лет. Все они были разделены на 3 группы: 1-я — контрольная, в которую была включена 41 пациентка без гинекологических заболеваний; 2-я и 3-я, куда соответственно вошли 40 больных медленно- и 30 больных быстрорастущей ММ. Средний возраст пациенток в указанных группах был сопоставим ($p > 0,05$).

МВ получали путем аспирации зондом Пайпель содержимого из полости матки или заднего свода влагалища на 2–3-й дни менструального цикла в количестве 5 мл, затем полученную жидкость центрифугировали в течение 5 мин при скорости 3000 об/мин.

В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2007) при исследовании сыворотки крови пациенток было установлено, что показателями нормы являются нитевидные структуры и сферолиты различных размеров. Данные текстуры были отнесены к базисным формам. При развитии заболеваний появляются кристаллы вторичной формы (веерные, игольчатые и др.), атипичные структуры (имеющие дефекты, чужеродные вставки, обладающие дихроизмом), а также состояние так называемой аморфности, при котором оптически активные структуры не регистрируются. Наличие вторичных форм кристаллов указывает на процесс адаптации организма к изменившимся условиям существования, а появление атипичных форм и состояние аморфности свидетельствуют о выраженном нарушении механизмов гомеостаза.

Морфологическую картину твердой фазы полученных МВ изучали с использованием метода краевой дегидратации [10]. Для создания аналитических ячеек каплю МВ объемом 0,02 мл помещали между предметным и покровным стеклами и высушивали при комнатной температуре в течение 48–72 ч. В этих условиях, когда испарение воды из исследуемой жидкости происходит медленно, биохимические компоненты, содержащиеся в ней, остаются неподвижными и трансформируются в структуры определенной конфигурации и размера, обладающие, в частности, анизотропными свойствами.

Анализ морфологических элементов аналитических ячеек осуществлялся при различных увеличениях с помощью обычной световой и поляризационной микроскопии. Для этого использовались микроскопы фирмы Leica ICC 50 и MZ 12,5, оснащенные телевизионной цифровой насадкой. Известно, что биокристаллические структуры, формирующиеся в аналитических ячейках в процессе высушивания БЖ, обладают двулучепреломлением, поэтому для их оцен-

ки успешно применялась поляризационная микроскопия.

В литературе представлены данные о связи между уровнем лигандов, индуцирующих пролиферацию (APRIL, или TNFSF13, — члена надсемейства факторов некроза опухоли 13, являющегося внеклеточным белками), и выраженностью гиперпластических процессов эндометрия, что подтверждается увеличением содержания APRIL в сыворотке крови пациенток [11]. А также TRAIL, или TNFSF10, — цитокина семейства факторов некроза опухоли (TNF-related apoptosis-inducing ligand), который запускает и индуцирует быстрый апоптоз во многих злокачественных линиях клеток посредством активации фермента каспазы-8 [12].

Изучение выраженности процессов апоптоза и пролиферации проводили путем определения уровня APRIL и TRAIL методом иммуноферментного анализа надосадочной жидкости МВ, полученной после центрифугирования, с использованием наборов фирмы Bender MedSystems.

Результаты и обсуждение

Медленнорастущая ММ представляет собой доброкачественную неактивную опухоль с преобладанием соединительнотканых элементов [2]. Быстрорастущая ММ является доброкачественной активной опухолью с повышенным пролиферативным потенциалом, размеры которой увеличиваются за год на 4 нед и более соответственно сроку беременности.

В табл. 1 представлены результаты исследования твердой фазы МВ в поляризованном свете в изучаемых группах.

Анализ полученных результатов позволил установить следующие отличительные особенности твердой фазы МВ при медленно- и быстрорастущей ММ. Так, у женщин контрольной группы и у пациенток с медленнорастущей ММ преобладали базисные формы кристаллов — показатели нормы. При быстрорастущей ММ наблюдалось достоверное уменьшение содержания данного морфотипа по сравнению с таковым при медленнорастущей ММ ($p < 0,05$), а также отмечалась тенденция к увеличению количества вторичных форм кристаллов (46,7 %); в единичных случаях появлялись атипичные структуры (6,7 %).

Особенности структурных элементов твердой фазы МВ в норме и при медленно- и быстрорастущей ММ, установленные с помощью обычной световой микроскопии, представлены в табл. 2.

Согласно полученным результатам, в группе контроля преобладали дендритные и переходные структуры, являющиеся вариантами нормы. В небольшом количестве выявлялись пластинчатые ($9,8 \pm 4,63$ %) и параллельные ($2,4 \pm 2,41$ %) структуры. Такие женщины, по-видимому, должны быть отнесены к группе риска по развитию гиперпластических процессов тела матки.

При медленнорастущей ММ в составе морфологических элементов твердой фазы МВ также преобладали

Таблица 1. Распределение морфотипов МВ у обследованных групп пациенток

Морфотипы	Контроль ($n = 41$), %	Медленнорастущая ММ ($n = 40$), %	Быстрорастущая ММ ($n = 30$), %
Базисный	$68,3 \pm 7,27$	$67,5 \pm 7,41$	$40 \pm 8,94^*$
Вторичный	$26,8 \pm 6,92$	$42,5 \pm 7,82$	$46,7 \pm 9,11$
Атипичный	—	—	$6,7 \pm 4,55$

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с медленнорастущей ММ.

Таблица 2. Состав структурных элементов твердой фазы МВ обследованных женщин

Группы обследованных	Изотропные формы, %							
	скелетные	дендритные	переходные	пластинчатые	параллельные	волокнистые	комбинированные	решетчатые
Контроль ($n = 41$)	—	$41,5 \pm 7,69$	$34,2 \pm 7,41$	$9,8 \pm 4,63$	$2,4 \pm 2,41$	—	—	—
Медленнорастущая ММ ($n = 40$)	$2,5 \pm 2,47$	$47,5 \pm 7,9$	$45,0 \pm 7,87$	$27,5 \pm 7,06^*$	$37,5 \pm 7,65^*$	$10,0 \pm 4,74$	$5,0 \pm 3,45$	$5,0 \pm 3,45$
Быстрорастущая ММ ($n = 30$)	—	$13,3 \pm 6,2^{**}$	$3,3 \pm 3,28^{**}$	$3,3 \pm 3,28^{**}$	$83,3 \pm 6,8^{**}$	$50,0 \pm 9,13^{**}$	$13,3 \pm 6,21$	$40,0 \pm 8,94^{**}$

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; ** $p < 0,05$ в сравнении с группой медленнорастущей ММ.

Таблица 3. Уровни APRIL и TRAIL в МВ

Показатель	APRIL, нг/мл			TRAIL, пг/мл		
Группы обследованных	контроль (n = 41)	медленнорастущая ММ (n = 40)	быстрорастущая ММ (n = 30)	контроль (n = 41)	медленнорастущая ММ (n = 40)	быстрорастущая ММ (n = 30)
Диапазон показателей	3,0–4,8	4,8–6,4	11,1–14,7	35,1–36,8	24,0–27,0	20,0–22,5
Среднее значение (M ± m)	3,7 ± 0,07*	5,4 ± 0,08*	12,6 ± 0,14*	35,9 ± 0,11*	25,8 ± 0,11*	21,0 ± 0,12*

Примечание. * – $p < 0,0001$ – достоверное различие между группами.

дендритные (47,5 ± 7,9 %) и переходные (45,0 ± 7,87 %) структуры. Однако на этом фоне достоверно увеличивалось количество параллельных (37,5 ± 7,65 %; $p < 0,05$) и пластинчатых (27,5 ± 7,06 %; $p < 0,05$) структур, а также появлялись волокнистые (10,0 ± 4,74 %), комбинированные (5,0 ± 3,45 %), решетчатые (5,0 ± 3,45 %) и скелетные (2,5 ± 2,47 %) формы, не отмеченные у женщин контрольной группы.

При быстрорастущей ММ преобладали параллельные (83,3 ± 6,8 %) и волокнистые (50,0 ± 9,13 %) структуры, достоверно возрастало содержание решетчатых форм (40,0 ± 8,94 %), при этом значительно снижалось количество дендритных (13,3 ± 6,21 %; $p < 0,05$), переходных (3,3 ± 3,28 %; $p < 0,05$) и пластинчатых (3,3 ± 3,28 %; $p < 0,05$) форм по сравнению с таковыми при медленнорастущей ММ. Отмечалась также тенденция к увеличению содержания комбинированных структур.

Согласно результатам, полученным В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2009), у практически здоровых людей в сыворотке крови были обнаружены дендритные и переходные формы, а пластинчатые структуры являлись маркером деструкции и воспаления.

В ходе данного исследования установлено, что наибольшее количество пластинчатых структур, указывающих на воспалительный процесс и/или деструктивные изменения, наблюдалось при медленнорастущей ММ.

Показано, что параллельные структуры являются маркером пролиферации, гиперплазии и выявляются только у больных с гиперпластическими процессами матки (решение о выдаче патента № 2554824 от 19.03.2015, заявка № 2013153542 от 03.12.2013) [13–15]. Вероятно, именно с этих позиций можно объяснить значительное повышение их содержания у женщин с быстрорастущей ММ.

Параллельно с изучением особенностей твердой фазы БЖ исследовался уровень лигандов, участвующих в процессах пролиферации (APRIL) и апоптоза (TRAIL).

При уровнях APRIL от 4,8 до 6,4 нг/мл и TRAIL от 24,0 до 27,0 пг/мл диагностировали медленнорастущую ММ, а при значениях APRIL от 11,1 до 14,7 нг/мл

и TRAIL от 20,0 до 22,5 пг/мл – быстрорастущую ММ (заявка № 2014152668 (084 204), приоритет от 24.12.2014).

В контрольной группе уровень APRIL колебался от 3,0 до 4,8 нг/мл, а TRAIL – от 35,1 до 36,8 пг/мл.

Данные проведенного исследования представлены в табл. 3.

С помощью критерия Колмогорова–Смирнова показано, что проверяемое распределение в группах являлось нормальным ($p < 0,0001$).

Для сравнения 3 выборок и проверки нулевых гипотез, согласно которым различные выборки были взяты из одного и того же распределения или из распределений с одинаковыми медианами, был использован критерий Краскела–Уоллиса для APRIL ($H = 94,9$) и TRAIL ($H = 97,16$), что является высоко значимым ($p < 0,0001$).

Таким образом, характеристики экспериментальных групп значимо отличаются друг от друга. Критерий χ^2 для APRIL составил 73,49 ($p < 0,00001$), для TRAIL – 74,59 ($p < 0,00001$).

Корреляционный анализ полученных данных у пациенток с быстрорастущей ММ указал на зависимость между наличием параллельных структур и появлением вторичных морфотипов ($r \approx 0,5$); отрицательная корреляционная связь выявлена между формированием волокнистых и дендритных структур ($r \approx -0,3$). В группе больных с медленнорастущей ММ наличие вторичных структур коррелировало с выявлением пластинчатых ($r \approx 0,3$) и параллельных ($r \approx 0,4$) структур.

Корреляционный анализ в группе женщин с медленнорастущей ММ указывал на положительную корреляцию между APRIL и переходными формами ($r \approx 0,27$), уровнем TRAIL и решетчатыми формами ($r \approx 0,28$). Наблюдалась взаимосвязь между дендритами и уровнем TRAIL ($r \approx 0,3$), решетчатыми структурами и APRIL ($r \approx 0,3$).

При проведении корреляционного анализа в группе женщин с быстрорастущей ММ обращала на себя внимание положительная корреляционная связь между размерами матки (данные ультразвукового исследования органов малого таза) и уровнем APRIL

($r \approx 0,35$), а также отрицательная обратная связь между размерами матки и уровнем TRAIL ($r \approx -0,26$).

Заключение

Согласно данным И.С. Сидоровой (2003), рост узлов при простой ММ (наблюдается преимущественно медленный рост) происходит прежде всего за счет увеличения массы соединительнотканного компонента. При пролиферирующей ММ (с быстрым ростом узлов) активизируются пролиферативные процессы патологически измененных миоцитов [2]. Эти особенности находят свое отражение в результатах проведенного исследования МВ – БЖ, отекающей из матки – органа, непосредственно вовлеченного в патологический

процесс. Отсюда объяснимо отмеченное значительное преобладание в аналитических ячейках параллельных и волокнистых структур, являющихся маркерами пролиферации, в исследуемых МВ больных быстрорастущей ММ.

Описанные особенности морфологической картины МВ позволяют на ранних этапах формирования ММ определить темп ее роста, оценить результаты проводимой консервативной терапии и своевременно скорректировать тактику лечения больных для сохранения репродуктивной функции. Доступность методов морфологического анализа БЖ позволяет проводить подобное обследование женщин даже в условиях женских консультаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дикарёва Л.В., Шварёв Е.Г., Аюпова А.К. Клинико-прогностическое значение быстрорастущей миомы матки. Успехи современного естествознания 2008;(8):102–5. [Dikaryova L.V., Shvaryov E.G., Ayupova A.K. Clinical and prognostic value of the fast growing hysteromyoma. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Successes of Modern Natural Science 2008;(8):102–5. (In Russ.)].
2. Сидорова И.С. Миома матки. М., 2003. 255 с. [Sidorova I.S. Hysteromyoma. Moscow, 2003. 255 p. (In Russ.)].
3. Дикарёва Л.В. Гиперпластические процессы матки: клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2009. 46 с. [Dikaryova L.V. Hyperplastic processes of the uterus: clinical and diagnostic value of biologic liquids' markers. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Volgograd, 2009. 46 p. (In Russ.)].
4. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Диагностика различных патологических состояний по морфологической картине биологических жидкостей (литос-система): новая медицинская технология. М.: Хризостом, 2009. 80 с. [Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Diagnostics of different pathologic conditions by the morphologic picture of biologic liquids (lithos-system): new medical technology. Moscow: Hrizostom, 2009. 80 p. (In Russ.)].
5. Дикарёва Л.В., Аюпова А.К., Шварёв Е.Г. и др. Диагностические аспекты акушерской и гинекологической патологии по морфологии твердой фазы биологических жидкостей (обзор). Естественные науки 2014;(3):40–8. [Dikaryova L.V., Ayupova A.K., Shvaryov E.G. et al. Diagnostic aspects of the obstetric and gynecologic pathology by morphology of the solid phase of biologic liquids (review). Estestvennye nauki = Natural Sciences 2014;(3):40–8. (In Russ.)].
6. Davis B.J., Risinger J.I., Chandramouli G.V. et al. Gene expression in uterine leiomyoma from tumors likely to be growing (from black women over 35) and tumors likely to be non-growing (from white women over 35). PLoS One 2013;8(6):e63909.
7. Киселёв В.И., Сидорова И.С., Унянян А.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М., 2011. С. 26–37; 57–9. [Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L. Hyperplastic processes of female reproductive system organs: theory and practice. Moscow, 2011. Pp. 26–37; 57–9. (In Russ.)].
8. Коваль М.В., Аскольская С.И., Адамян Л.В. Возможности использования теломеразной активности в оценке темпов роста миомы матки. В кн.: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических больных. Под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. М., 2010. С. 137–9. [Koval' M.V., Askol'skaya S.I., Adamyan L.V. Possibilities of use of the telomerase activity in the evaluation of rates of the hysteromyoma growth. In: New technologies in the diagnostics and treatment of gynecologic patients. Ed. by G.T. Sukhikh, L.V. Adamyan. Moscow, 2010. Pp. 137–9. (In Russ.)].
9. Dikareva L.V., Shvarev E.G., Shvarev G.E. Clinical meaning of rapid growth hysteromyoma, approaches to the diagnostics. Eur J Nat Hist 2008;4:44–8.
10. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М., 2001. 303 с. [Shabalin V.N., Shatokhina S.N. Morphology of human biological liquids. Moscow, 2001. 303 p. (In Russ.)].
11. Берлим Ю.Д. Маркеры пролиферативной активности и ангиогенеза у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2010. 25 с. [Berlim Yu.D. Proliferative activity and angiogenesis markers at patients with hyperplastic processes of the endometrium. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Rostov-on-Don, 2010. 25 p. (In Russ.)].
12. Song C., Jin B. TRAIL (CD253), a new member of the TNF superfamily. J Biol Regul Homeost Agents 2005;19(1–2):73–7.
13. Дикарёва Л.В., Шварёв Е.Г., Теплый Д.Л. Способ диагностики гиперпластических процессов эндометрия у больных миомой матки. Патент № 2007101040/15; заявл. 09.01.2007; опубл. 20.06.2008. [Dikaryova L.V., Shvaryov E.G., Teply D.L. Method of diagnostics of the hyperplastic processes in the endometrium at patients with hysteromyoma. Patent № 2007101040/15; application 09.01.2007; published 20.06.2008. (In Russ.)].
14. Дикарёва Л.В., Шварёв Е.Г., Шрамкова И.А., Шварёв Г.Е. Способ диагностики быстрорастущей миомы матки. Патент № 2007106294/14; заявл. 19.02.2007; опубл. 27.08.2008. [Dikaryova L.V., Shvaryov E.G., Shramkova I.A., Shvarev G.E. Method of diagnostics of fast growing hysteromyoma. Patent № 2007106294/14; application 19.02.2007; published 27.08.2008. (In Russ.)].
15. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Способ диагностики гиперплазии клеток организма. Патент № 2002118431/14; заявл. 10.07.2002; опубл. 27.08.2004. [Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Method of diagnosis of hyperplasia of cells of the organism. Patent № 2002118431/14; application 10.07.2002; published 27.08.2004. (In Russ.)].

Маркеры эндометриальных биологических жидкостей в диагностике опухолей придатков матки

Е. Г. Шварёв¹, Л. В. Дикарёва¹, Д. Л. Оводенко², А. К. Аюпова³, Г. Е. Шварёв⁴

¹Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования
ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121;

²отделение комбинированных и комплексных методов лечения ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4;

³лаборатория физики конденсированного состояния ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет»;

Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 20а;

⁴ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер»; Россия, 414041, Астрахань, ул. Алексеева, 57

Контакты: Евгений Григорьевич Шварёв geshvarev09@rambler.ru

Как известно, проблемы интенсификации и оптимизации догоспитальной диагностики во многом определяют успех лечения и являются одними из наиболее важных его разделов. Именно такой подход позволяет рассчитывать на проведение эффективного органосохраняющего лечения и тем самым максимально сохранить репродуктивные возможности женщин. Нерешенной в наши дни остается проблема скрининга увеличивающихся в популяции предраковых и раковых заболеваний тела и придатков матки. Между тем необходимость регулярных мер профилактики в аспекте формирования рассматриваемых болезней заключается в высоких шансах их ликвидации именно при раннем выявлении. В работе проанализированы и представлены клиничко-лабораторные данные о 176 пациентках, из которых 45 (25,6 %) — женщины контрольной группы, не имевшие заболеваний репродуктивных органов, 87 (49,4 %) — пациентки с опухолями придатков матки различного гистологического строения и 44 (25,0 %) — больные с воспалительными процессами придатков матки.

Цель исследования — усовершенствовать диагностику опухолей придатков матки путем выявления структурных и биохимических маркеров заболевания в менструальных выделениях и эндометриальных смывах.

В исследовании использовались клинический, патогистологический, цитологический, биохимический, статистический методы, а также методы клиновидной дегидратации биологических жидкостей и трансвагинальной эхографии.

Ключевые слова: опухоли придатков матки, эндометриальные смывы, менструальные выделения, структуры фаций, окислительная модификация белков (карбонильные группы белков)

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-76-80

Markers of endometrial biological fluids in the diagnosis of uterine adnexal tumors

E. G. Shvarev¹, L. V. Dikaryova¹, D. L. Ovodenko², A. K. Ayupova³, G. E. Shvarev⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics with Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia;

²Department of Combined and Complex Treatments, Acad. V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia;

³Laboratory of Condensed State Physics, Astrakhan State University; 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia;

⁴Regional Oncology Dispensary; 57 Alekseev St., Astrakhan, 414041, Russia

As it is known, the problem of intensification and optimization of pre-hospital diagnostics largely determines the success of treatment and is one of its most important items. It is this approach that gives an opportunity for effective, preserving organs, treatment and thus at most saves reproductive abilities of women. Nowadays the problem of screening precancerous and cancerous diseases of uterine body and appendages, which are increasing in population, is still unsolved. It is the necessity of regular prophylactic measures, in the aspect of forming the considered diseases, that consists in high chances of their elimination just when they are early revealed. The object of research is clinico-laboratory data of 176 patients consisted of 45 (25.6 %) women control group without tumors of reproductive organs, all the rest were divided into two groups: the first one consisted of 87 (49.4 %) patients with ovarian tumors (benignant and malignant) and the second group included 44 (25.0 %) patients with adnexitis.

Objective: to improve the diagnostics of the adnexitis tumors by identification structural and biochemical markers in menstrual discharges and endometrial washes.

The study used clinical, pathohistological, cytological, biochemical, statistical methods and the methods wedge-shaped dehydration of biological liquids, transvaginal echography.

Key words: adnexitis tumors, endometrial washes, menstrual discharges, structural peculiarities of facies, oxidative modification of proteins (carbonyl groups of proteins)

Введение

Не будет преувеличением считать, что ранняя, а тем более дифференциальная диагностика заболеваний внутренних гениталий остается одной из наиболее сложных проблем гинекологии. Особое значение она приобретает при формировании концепции раннего выявления опухолей придатков матки, когда отсутствует или крайне скудна симптоматика, размеры патологических образований минимальны и нет распространения на другие органы (как известно, в этих случаях лечебные мероприятия оказываются наиболее щадящими и эффективными, а репродуктивный прогноз — максимально благоприятным). Внутренняя анатомическая локализация, сложность микроскопической структуры новообразований женских гонад, нечеткие границы между опухолями различной степени зрелости и многообразие их сочетаний — все это существенно усложняет раннее выявление опухолей яичников (ОЯ) и создает препятствия для рационального планирования лечения больных [1, 2]. Следует упомянуть и мнение экспертов Всемирной организации здравоохранения об отсутствии до сих пор надежных программ скрининга предопухолевой и опухолевой патологии тела матки и яичников.

Между тем статистические данные отечественных и зарубежных ученых убедительно свидетельствуют не только о неуклонном росте заболеваемости, но и об «омоложении» контингента больных доброкачественными и злокачественными гормонозависимыми опухолями репродуктивных органов [3]. Этот факт объясняется не только ростом средней продолжительности жизни, но и существенным увеличением в популяции таких «болезней цивилизации», как ожирение, ановуляция, хроническая гиперэстрогения, бесплодие, возросшей частотой воспалительных заболеваний матки и придатков, а также многократными «агрессивными» акушерско-гинекологическими манипуляциями [4, 5]. Поэтому необходимость формирования нового подхода к «активному поиску» пациенток с предопухолевыми и ранними опухолевыми заболеваниями внутренних гениталий следует рассматривать прежде всего с позиции разработки нового скринирующего теста как одного из наиболее перспективных способов их вторичной профилактики [6].

Известно, что при опухолевом росте митохондриальное окисление вытесняется гликолизом — более примитивным способом энергообеспечения. Это сопровождается образованием активных форм кислорода и лежит в основе стимуляции свободнорадикального окисления в организме (состояние, получившее название оксидативного стресса (ОС)). Свободные радикалы поражают все виды биологических макромолекул, в первую очередь белки клеток и биологических жидкостей (БЖ) организма [7]. Этот процесс может лежать и в основе структурно-функциональных

нарушений органов репродуктивной системы, в том числе при развитии предопухолевой и опухолевой трансформации яичниковой ткани. Однако для окончательного формирования опухоли нужен значительный объем патологически деформированных молекулярных составляющих клетки, а следовательно, и длительный временной интервал, на завершающем этапе которого становится уже возможным использование традиционных цитологических и гистологических методов исследования. В этом одна из причин смещения формирующейся клинической картины и, соответственно, инициации диагностических мероприятий заболевания на более позднее время.

Важно отметить, что структурные изменения эндометрия, как гормонозависимой ткани, во многом зависят от функционального состояния яичников. Именно ткань эндометрия наиболее чутко реагирует на изменения гомеостаза органов репродуктивной системы, в том числе и на функциональные нарушения при формировании опухолей гонад. В этой связи следует указать на описанную М.А. Володиным и соавт. (1987) способность ряда ферментов и их изоформ накапливаться в апикальных отделах железистых клеток, а затем выделяться в состав эндометриального секрета при гиперпластических процессах и раке эндометрия [7].

Как известно, в состав менструальных выделений (МВ) кроме собственно крови и фрагментов отторгающегося эндометрия также входят эндометриальный и эндоцервикальный секрет. С учетом сказанного можно предположить, что и маркеры ОС, среди которых наиболее ранними являются карбонильные группы белков (КГБ), могут быть выявлены в МВ и эндометриальных смывах (ЭС) обследуемых пациенток при формировании ОЯ задолго до появления манифестных признаков заболевания [8–11].

Традиционно морфологические исследования в медицине сосредоточены главным образом на тканях и клеточных элементах, в то время как особенности строения БЖ остаются малоизученными. Перспективным в этом отношении является микроскопическое исследование структур сухой капли (фации), образующихся в БЖ при ее переходе в твердую фазу в результате процесса дегидратации. Это новое научное направление получило название морфологии БЖ. Суть нового метода диагностики состоит в том, что в норме микроскопическая картина исследуемой капли БЖ имеет более или менее однородную структуру, а при малейшем воздействии различных повреждающих факторов (окислительных, токсичных) гидратная оболочка белков изменяется и начинаются процессы агрегации молекул.

По мнению профессоров В.Н. Шабалина и С.Н. Шатохиной (2001), фация — это структурный портрет молекулярных взаимосвязей в БЖ, позволяющий вывести глубинные микропроцессы на макроуровень [11]. Микроскопическая картина фации отли-

чается структурами, характерными для каждого вида БЖ человека, связанными с особенностями течения физиологических и патологических процессов в организме [12]. При использовании технологии морфологического анализа БЖ «литос-система» даже самые начальные патологические изменения молекулярных структур можно наблюдать сразу же, без «инкубационного периода», необходимого для оценки изменений на клеточном, органном и/или системном уровнях. Следовательно, морфологический анализ БЖ открывает возможности для наиболее ранней диагностики развивающегося патологического процесса.

Таким образом, количественный анализ содержания маркеров ОС с одновременным определением структурных микроскопических особенностей твердой фазы МВ и ЭС предлагается нами в качестве нового диагностического (и прогностического) подхода для оценки состояния внутренних гениталий у женщин репродуктивного и (это особенно важно!) перименопаузального возраста.

Материалы и методы

Проанализированы клиничко-лабораторные данные 176 пациенток, из них 87 (49,4 %) — больные эпителиальными ОЯ (59 — с доброкачественными ОЯ и 28 — с раком яичников), 44 (25,0 %) — пациентки с хроническими воспалительными процессами придатков матки, 45 (25,6 %) — женщины, не имевшие заболеваний репродуктивных органов (контрольная группа). По возрасту и характеру экстрагенитальной патологии пациентки указанных групп были сопоставимы.

Для получения ЭС использовали специальные одноразовые катетеры диаметром 1,4 мм. Стерильным одноразовым шприцем в полость матки вводили (а затем аспирировали) 0,9 % раствор натрия хлорида в количестве 4–5 мл, который затем центрифугировали. Супернатант использовали для дальнейшей работы по оценке биохимических и структурных показателей, а из осадка готовили препараты для цитологического анализа.

Оценка содержания КГБ. В супернатантах ЭС обследованных пациенток определяли концентрацию белка биуретовым методом Кингслея–Вейксельбаума. Интенсивность окислительной деструкции белков оценивали по уровню их карбонильных производных с использованием метода, основанного на реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [2, 8].

Оптическую плотность образовавшихся динитрофенилгидразинов регистрировали при длине волны 363 нм. При расчете уровня карбонильных производных использовали коэффициент молярной экстинкции — $22\,000\text{ M}^{-1}\text{ см}^{-1}$. Результаты выражали в нмоль/мг белка. Полученный показатель анализировали с учетом результатов патогистологического исследования удаленных новообразований придатков матки.

Метод клиновидной дегидратации заключается в микроскопическом исследовании структур, образующихся при высыхании капли БЖ на твердой подложке [13]. Для этого стандартные предметные стекла размером 75×25 мм предварительно замачивали на 24–48 ч в растворе детергента, затем промывали в проточной воде в течение 10 мин и помещали в смесь Никифорова, состоящую из равных частей спирта и эфира, на 30 мин. Стекла вытирали сухой безворсовой тканью, после чего на их поверхность наносили 0,2 мл исследуемой БЖ и высушивали при комнатной температуре. Через 18–24 ч полученную пленку — фацию — исследовали под микроскопом в проходящем свете.

Фации БЖ описывали по следующему плану:

- наличие зон, ширина периферической зоны (узкая, средняя, широкая — половина длины радиуса фации и более), четкость ее границы;
- наличие трещин, их количество, расположение (радиальное, циркулярное, в виде беспорядочной сети) по зонам и форма (аркообразные, прямые, трехлучевые);
- наличие и форма конкреций;
- наличие аномальных структур (языковых полей, складчатости, структур листа и др.).

Фотографирование фации проводилось с использованием CCD-камеры, соединенной с персональным компьютером. С помощью программы ASUS формировали компьютерную базу изображений.

Для объективизации оценки сформировавшихся структур в исследуемых ЭС нами были рассчитаны специальные коэффициенты.

Окончательное уточнение гистотипа исследуемого образования проводилось путем сопоставления результатов цитологического и гистологического исследований операционного материала с данными строения фации.

Результаты

Выбор МВ (и ЭС) в качестве исследуемого объекта объясняется не только научным любопытством (из-за их малоизученности), но также и тем, что раз в месяц в достаточном для исследования объеме (от 10 до 80 мл у здоровых женщин) эта БЖ спонтанно выделяется из полости матки и может быть самостоятельно собрана пациентками (в прокладки или специальные колпачки) для проведения лабораторного анализа.

Как уже было сказано, ткань эндометрия очень чутко реагирует на изменения гомеостаза органов репродуктивной системы, в том числе увеличением содержания маркеров ОС в ЭС, в частности КГБ, при формировании ОЯ. Так, у женщин контрольной группы с нормальным строением яичников содержание КГБ в ЭС находилось в пределах $0\text{--}1,9$ ($0,9 \pm 0,14$) нмоль/мг. При увеличении показателя до $2,0\text{--}3,5$ ($2,8 \pm 0,28$) нмоль/мг в большинстве случаев были вы-

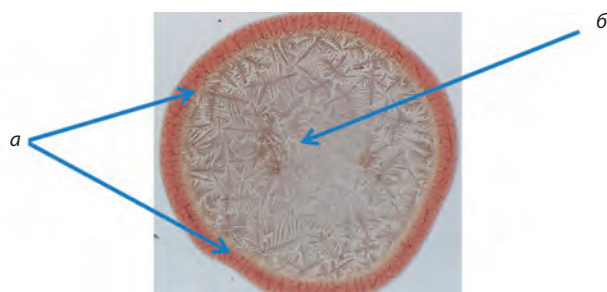


Рис. 1. Фация ЭС пациентки контрольной группы, $\times 10$: а — периферическая зона с радиальными трещинами; б — солевая зона

явлены доброкачественные ($p < 0,05$), а при $3,6\text{--}4,9$ ($4,8 \pm 0,25$) нмоль/мг — злокачественные ОЯ ($p < 0,01$).

Содержание КГБ в МВ больных доброкачественными ОЯ также было достоверно выше, чем у больных хроническими воспалительными процессами придатков матки и у пациенток контрольной группы ($p < 0,01$).

Микроскопическая картина фации ЭС у женщин контрольной группы в репродуктивном возрасте характеризовалась четкой зональностью. В большинстве случаев регистрировались 2 зоны: периферическая — с радиальными трещинами и центральная, содержащая кристаллы солей, реже трещины — прямые, радиальные, как продолжение трещин периферической зоны (рис. 1).

Кроме того, в 24,8 % случаев в фации ЭС женщин этой группы появлялась третья промежуточная зона, расположенная между 2 вышеописанными, содержащая трехлучевые трещины.

У пациенток с хроническими воспалительными процессами придатков матки и при обострении процесса величины площадей трехлучевых и радиальных трещин достоверно не отличались от аналогичных показателей женщин контрольной группы. Однако в этих случаях в картине фации появлялись «языковые» структуры (маркеры воспаления), «закрутки» и жгуты (маркеры гипоксии).

Фации ЭС больных доброкачественными ОЯ и раком яичников заметно отличались по своему строению от таковых у женщин контрольной группы. Зональность фации ЭС сохранялась у больных доброкачественными ОЯ всех возрастных периодов, причем в 68,4 % случаев уже присутствовала зона трехлучевых трещин (рис. 2).

У больных раком яичников площадь зоны трехлучевых трещин на поверхности фации заметно увеличилась — до $2,2 \pm 0,10$ мм² (рис. 3), достоверно отличаясь от таковой в контроле ($p < 0,01$) и в группе больных доброкачественными ОЯ ($p < 0,05$). Пло-

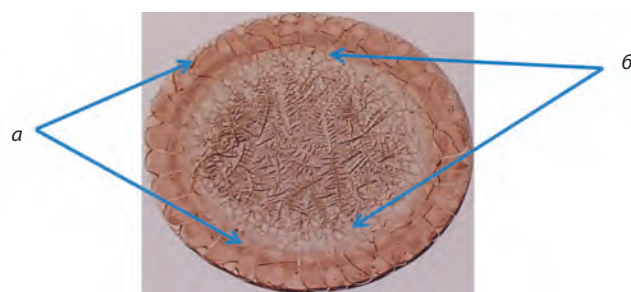


Рис. 2. Фация ЭС больной доброкачественной ОЯ, $\times 10$: а — периферическая зона с радиальными трещинами; б — трехлучевые трещины

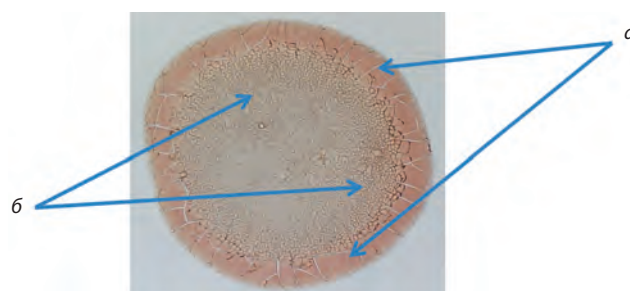


Рис. 3. Фация ЭС больной злокачественной ОЯ, $\times 10$: а — периферическая зона с радиальными трещинами; б — трехлучевые трещины

щадь периферической зоны с радиальными трещинами находилась в пределах $6,1 \pm 0,42$ мм² и не отличалась от таковой у женщин контрольной группы.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что микроскопическая картина фации ЭС и МВ имеет четкие отличительные особенности у больных доброкачественными, пограничными и злокачественными ОЯ. Включение методов структурного и биохимического анализа ЭС и МВ в диагностический комплекс у пациенток из групп риска по развитию ОЯ позволит увеличить чувствительность и повысить специфичность проводимого обследования.

Важными преимуществами предлагаемого способа диагностики являются неинвазивность и атравматичность забора изучаемого материала, возможность многократного повторения исследования в условиях женских консультаций, проведения анализов силами лабораторий лечебно-профилактических учреждений. Полученные результаты подтверждают возможность выявления заболевания ОЯ на начальных этапах его развития, когда наиболее реальным становится выполнение органосберегающих операций и тем самым сохранение репродуктивного здоровья женщин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ашрафян Л.А., Киселёв В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., 2007. 216 с. [Ashrafyan L.A., Kiselyov V.I. Tumors of genital organs (etiology and pathogenesis). Moscow, 2007. 216 p. (In Russ.)].
2. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. Окислительная модификация белков. Успехи современной биологии 1993;113(1):71–81. [Dubinina E.E., Shugaley I.I. Oxidative modification of albumens. Uspekhi sovremennoy biologii = Successes of Modern Biology 1993;113(1):71–81. (In Russ.)].
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М., 2011. 92 с. [Padzinsky V.E. Obstetric aggression. Moscow, 2011. 92 p. (In Russ.)].
4. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989. 398 с. [Bohman Ya.V. Guidance on oncogynecology. Leningrad, 1989. 398 p. (In Russ.)].
5. Оводенко Д.Л., Шварёв Е.Г., Дикарёва Л.В. Диагностическое значение идентификации карбонильных групп белков в биологических жидкостях больных опухолями яичников. Журнал акушерства и женских болезней 2008;57(3):50–5. [Ovodenko D.L., Svaryov E.G., Dikaryova L.V. Diagnostic value of the identification of the carbonyl group of albumens in biologic liquids of patients with ovaries' tumors. Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney = Obstetrics and Gynecopathies Journal 2008;57(3):50–5. (In Russ.)].
6. Оводенко Д.Л. Биохимические и морфоструктурные маркеры биологических жидкостей в диагностике заболеваний придатков матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. [Ovodenko D.L. Biochemical and morphostructural markers of biologic liquids in the diagnosis of diseases of uterine appendages. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2009. (In Russ.)].
7. Володин М.А., Шварёв Е.Г., Бохман Я.В., Сафронникова Н.Р. Способ диагностики аденокарциномы эндометрия. Патент на изобретение. 1987. [Volodin M.A., Shvaryov E.G., Bohman Ya.V., Safronnikova N.R. Method of diagnosis of the endometrium acinic cell carcinoma. The patent issuing № 1319354. 1987. (In Russ.)].
8. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинко-биохимические процессы. СПб., 2006. 394 с. [Dubinina E.E. Products of oxygen metabolism in cells' functional activities (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical and biochemical processes. Saint-Petersburg, 2006. 394 p. (In Russ.)].
9. Карселадзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников. Практическая онкология 2000;(4):14–8. [Karseladze A.I. Some problems of the clinical morphology of ovaries' epithelial tumors. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2000;(4):14–8. (In Russ.)].
10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. М., 2012. 260 с. [Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2010. Moscow, 2012. 260 p. (In Russ.)].
11. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М., 2001. 304 с. [Shabalin V.N., Shatokhina S.N. Morphology of human biologic liquids. Moscow, 2001. 304 p. (In Russ.)].
12. Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника. СПб.: Н-Л, 2012. 28 с. [Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F., Ulrich E.A. Ovarial tumors. Saint-Petersburg: N-L, 2012. 28 p. (In Russ.)].
13. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Диагностика различных патологических состояний по морфологической картине биологических жидкостей (литос-система): медицинская технология. М., 2009. 79 с. [Shatokhina A.N., Shabalin V.N. Diagnosis of different pathologic statuses by the morphologic picture of biologic liquids (lithos-system): medical technology. Moscow, 2009. 79 p. (In Russ.)].

Продолжительный эффект пегилированного липосомального доксорубина при платинорезистентном рецидиве рака яичников (клинический случай)

И.А. Покатаев, А.С. Тюляндина, Л.В. Читиа, С.А. Тюляндин
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Илья Анатольевич Покатаев pokia@mail.ru

Несмотря на высокую изначальную чувствительность рака яичников (РЯ) к химиотерапии, подавляющее большинство пациенток с III–IV стадиями заболевания имеют рецидивы, основным методом лечения которых является химиотерапия. В России частота платинорезистентных рецидивов после 1-й линии химиотерапии превышает 50 %, что может быть обусловлено большой распространенностью опухолевого процесса на момент постановки диагноза, низкой частотой оптимальных циторедуктивных вмешательств, а также неоптимальным лечением. Многие онкологи в России отказывают в лечении пациенткам с платинорезистентными рецидивами РЯ, поскольку существующие российские и зарубежные рекомендации указывают на низкую эффективность современной химиотерапии при этом типе рецидивов. Между тем вопрос о назначении химиотерапии при платинорезистентных рецидивах должен решаться с учетом комплекса клинических факторов, которые наряду с длительностью бесплатинового интервала также являются предикторами эффективности химиотерапии. К таким предикторам следует отнести прежде всего гистологическое строение опухоли, наличие непосредственного ответа на предыдущие линии химиотерапии, количество ранее использованных противоопухолевых препаратов, общее состояние пациентки, а также наличие у нее факторов, способных повлиять на переносимость химиотерапии. В настоящей статье представлен клинический случай длительной продолжительности жизни пациентки, страдавшей РЯ с развитием платинорезистентного рецидива уже после 1-й линии химиотерапии. Среди факторов, повлиявших на прогноз лечения пациентки, следует выделить отсутствие полной перекрестной резистентности опухоли к другим препаратам при развитии платинорезистентного рецидива, а также его высокую чувствительность к повторному назначению производных платины, возможно, вследствие искусственного увеличения бесплатинового интервала.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, платинорезистентный рецидив, пегилированный липосомальный доксорубин, трабектедин, бесплатиновый интервал, лекарственная устойчивость, предикторы эффективности химиотерапии

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-81-86

Long-term effect of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-resistant ovarian cancer: a clinical case

I.A. Pokataev, A.S. Tyulyandina, L.V. Chitia, S.A. Tyulyandin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Despite the high initial susceptibility of ovarian cancer (OC) to chemotherapy, the vast majority of patients with Stages III–IV of the disease have its recurrences. Chemotherapy is a main treatment for recurrent OC. In Russia, the rate of platinum-resistant recurrences after first-line chemotherapy is more than 50 %, which may be due to the high extent of a tumor process at the moment of diagnosis, to the low rate of optimal cytoreductive interventions, and to non-optimal treatment. Many oncologists refuse to treat patients with recurrent platinum-resistant OC since the existing Russian and foreign guidelines point to the low efficiency of current chemotherapy for this type of recurrences. At the same time, whether chemotherapy should be used to treat platinum-resistant recurrences must be decided by taking into account a set of clinical factors that along with the duration of a platinum-free interval are also predictors for the efficiency of chemotherapy. These predictors should include mainly the histological pattern of a tumor; an immediate response to previous lines of chemotherapy; the number of previously used anticancer drugs; a patient's general condition; and her existing factors that can influence the tolerability of chemotherapy. This paper describes a clinical case of a long-term survival in an OC patient who has developed a platinum-resistant recurrence just after first-line chemotherapy. Incomplete cross-resistance of the tumor to other drugs when a platinum-resistance recurrence develops, as well as its high susceptibility to the re-use of platinum-resistant derivatives possibly due to the artificial increase of a platinum-free interval should be identified among the factors that have influenced the prediction of treatment in this patient.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, platinum-resistant recurrence, pegylated liposomal doxorubicin, trabectedin, platinum-free interval, drug resistance, predictors of chemotherapy effectiveness

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин: в 2012 г. в мире выявлено 239 000 новых случаев [1], в том числе в России — 13 262 [2]. К сожалению, в 75 % случаев РЯ диагностируется на этапе местно-распространенного или диссеминированного процесса. Ввиду скрытого течения и диагностики на поздних стадиях РЯ лидирует по смертности среди всех гинекологических новообразований.

Несмотря на высокую изначальную чувствительность РЯ к химиотерапии, подавляющее большинство пациенток с III–IV стадиями заболевания имеют рецидивы, развивающиеся в разные сроки после лечения [3], основным методом лечения которых является химиотерапия. Клиническая классификация подразделяет все рецидивы на 2 группы — платиночувствительные и платинорезистентные [4]. В основе классификации лежит длительность бесплатинового интервала, т.е. время от последнего курса предыдущей платиносодержащей химиотерапии до возникновения прогрессирования опухолевого процесса. При длительности бесплатинового интервала менее 6 мес рецидив является платинорезистентным. Этот тип рецидивов, как правило, подразумевает низкую эффективность химиотерапии и крайне неблагоприятный прогноз: большинство пациенток погибают в течение первого года [5]. При длительности бесплатинового интервала более 6 мес рецидив является платиночувствительным. Эти опухоли способны повторно отвечать на платиносодержащую химиотерапию, медиана продолжительности жизни превышает 2 года [6]. В развитых странах соотношение платиночувствительных и платинорезистентных рецидивов после химиотерапии 1-й линии составляет примерно 4:1 [7]. Согласно опубликованным данным, в России частота платинорезистентных рецидивов после 1-й линии химиотерапии превышает 50 % [3], что может быть обусловлено большой распространенностью опухолевого процесса на момент постановки диагноза, низкой частотой оптимальных циторедуктивных вмешательств, а также неоптимальным лечением.

Многие онкологи в России отказывают в лечении пациенткам с платинорезистентными рецидивами РЯ. Это неудивительно, поскольку существующие российские [8] и зарубежные [4] рекомендации указывают на низкую эффективность современной химиотерапии при этом типе рецидивов. Вследствие низкой эффективности вышеуказанные рекомендации допускают назначение данной категории пациенток только симптоматической терапии без специфического противоопухолевого лечения. Между тем вопрос назначения химиотерапии при платинорезистентных рецидивах должен решаться с учетом комплекса клинических факторов, которые наряду с длительностью бесплати-

нового интервала также являются предикторами эффективности химиотерапии. К таким предикторам следует отнести прежде всего гистологическое строение опухоли [9], наличие непосредственного ответа на предыдущие линии химиотерапии, количество ранее использованных противоопухолевых препаратов [6], общее состояние пациентки, наличие у нее факторов, способных повлиять на переносимость химиотерапии [10]. Ниже представлен клинический случай длительной продолжительности жизни пациентки, страдавшей РЯ с развитием платинорезистентного рецидива уже после 1-й линии химиотерапии.

Клинический случай

Пациентка М., 1956 г.р., обратилась в отделение клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с установленным рецидивом РЯ. До обращения в отделение пациентке было проведено первичное лечение по поводу распространенного РЯ с наличием канцероматоза брюшины, асцита и плеврита справа (T3cN0M1, IV стадия), включавшее 6 курсов индукционной химиотерапии цисплатином 100 мг/м² и циклофосфамидом 600 мг/м² 1 раз в 3 нед с августа по декабрь 2004 г. с частичной регрессией опухолевого процесса, а также интервальную циторедуктивную операцию в объеме экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника от 21.01.2005. Операция носила неоптимальный характер: оставлены узлы по висцеральной брюшине до 2 см в диаметре. Гистологическое исследование удаленного препарата показало наличие серозного РЯ с лечебным патоморфозом II степени. В мае 2005 г., т.е. через 5 мес после окончания химиотерапии 1-й линии, отмечено прогрессирование опухолевого процесса в виде роста маркера СА-125 с 42 до 73 Ед/мл, по-

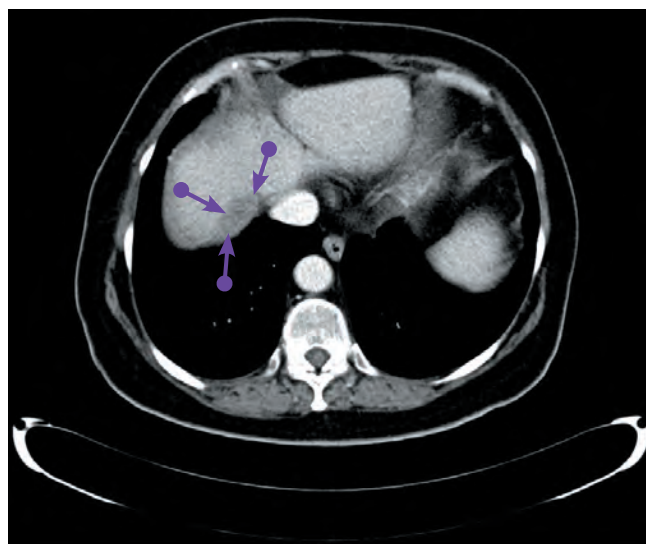


Рис. 1. Компьютерная томография метастаза по капсуле печени до начала химиотерапии 2-й линии

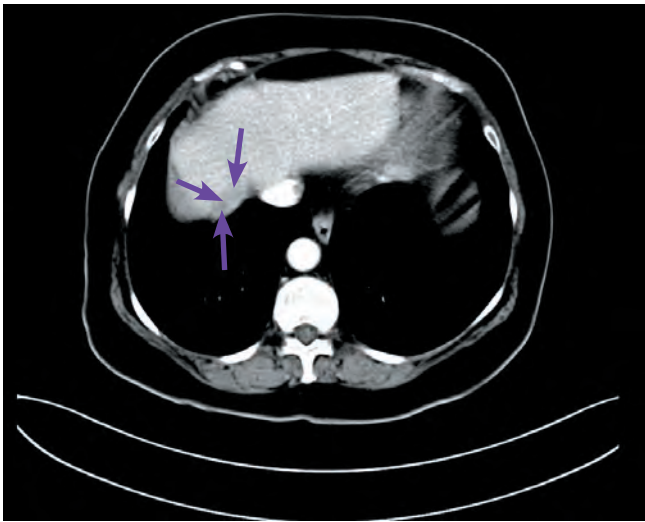


Рис. 2. Компьютерная томография метастаза по капсуле печени после окончания химиотерапии 2-й линии

явления метастазов по капсуле печени 35 мм и в забрюшинных лимфоузлах до 12 мм (рис. 1). Таким образом, у пациентки развился платинорезистентный рецидив заболевания. С 6 мая по 26 октября 2005 г. она получила 6 курсов химиотерапии 2-й линии пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) в монорежиме в дозе 50 мг/м² 1 раз в 4 нед. Пациентка переносила лечение ПЛД относительно удовлетворительно. Первый курс химиотерапии осложнился развитием ладонно-подошвенного синдрома III степени, продолжительность которого составила 12 дней (с 16 по 28 мая). Пациентка получила разъяснения по уходу за кожей (постоянное увлажнение кремом, профилактика и своевременная обработка поврежденных участков во избежание воспаления), после чего с 29 мая выраженность данного осложнения снизилась до I степени и в последующем сохранялась без изменений. Кроме того, отмечено развитие стоматита II степени и нейтропении II степени после каждого курса химиотерапии. Других клинически значимых осложнений и жалоб не отмечено. Дозу ПЛД не редуцировали, интервалы между курсами химиотерапии в 2 случаях превысили 4 нед на 4 и 11 дней из-за сохраняющейся нейтропении. Максимальный эффект лечения — стабилизация (рис. 2) со снижением маркера СА-125 до нормальных значений. Прогрессирование опухолевого процесса отмечено только 12 декабря 2006 г. Время до прогрессирования составило 19 мес, интервал, свободный от химиотерапии, составил 13,5 мес.

С 15 декабря 2006 г. по 2 апреля 2007 г. пациентка получила 6 курсов химиотерапии 3-й линии цисплатином 75 мг/м² и доцетакселом 75 мг/м² 1 раз в 3 нед с частичной регрессией. В последующем она получала следующие схемы химиотерапии: карбоплатин AUC5 в 1-й день + этопозид перорально 100 мг 5 дней каждые 3 нед с 20 января по 3 июня 2009 г. — 6 курсов с последующей моно-

терапией этопозидом 100 мг 7 дней каждые 3 нед около 1 года; тамоксифен 20 мг/сут внутрь в течение 2011 г.; карбоплатин AUC2 + паклитаксел 75 мг/м² еженедельно с 10 января по 1 июня 2012 г.; оксалиплатин 100 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед со 2 апреля по 20 июня 2013 г.; циклофосфамид 50 мг/сут внутрь ежедневно + метотрексат 5 мг/сут 2 дня в неделю внутрь с 5 июля по 26 сентября 2013 г.; топотекан 1,2 мг/м² в 1–5-й дни каждые 3 нед с 9 октября по 24 ноября 2013 г.; карбоплатин AUC5 + доксорубицин 40 мг/м² 1 раз в 3 нед с 18 декабря 2013 г. по 10 января 2014 г. Пациентка умерла от прогрессирования опухолевого процесса 4 сентября 2014 г. Продолжительность жизни от первого платинорезистентного рецидива составила более 9 лет.

Обсуждение

Химиотерапия платинорезистентного РЯ осуществляется, как правило, в монорежиме. До сих пор ни в одном исследовании не было доказано преимущество в продолжительности жизни при применении комбинации 2 препаратов при платинорезистентном рецидиве по сравнению с последовательным применением этих же препаратов. Одно из крупнейших исследований — OVA-301, сравнившее эффективность комбинации трабектедина и ПЛД с монотерапией ПЛД, — продемонстрировало преимущество комбинации при лечении платиночувствительных, но не платинорезистентных рецидивов [11]. В мировой клинической практике выбор лекарственного препарата для лечения платинорезистентного РЯ чаще всего ложится на ПЛД. Этот факт имеет определенную теоретическую основу. А. Gordon и соавт. [12] опубликовали результаты большого рандомизированного исследования III фазы по сравнению эффективности ПЛД с топотеканом у пациенток с рецидивом РЯ после 1-й линии химиотерапии с включением платины и таксанов. Пациенток стратифицировали в зависимости от длительности бесплатинового интервала. Суммарно была рандомизирована 481 пациентка. Они получали ПЛД 50 мг/м² каждые 4 нед или топотекан 1,5 мг/м² в 1–5-й дни 21-дневного цикла. Оказалось, что при анализе подгруппы платинорезистентных рецидивов статистически значимых различий в эффективности 2 препаратов не получено, хотя преимущество ПЛД перед топотеканом в подгруппе платиночувствительных рецидивов оказалось статистически значимым. При этом 2 препарата значительно различались по спектру токсичности. Наиболее частым побочным эффектом в группе ПЛД оказался ладонно-подошвенный синдром, зарегистрированный в половине случаев, в том числе в 23 % наблюдений он имел III–IV степень выраженности. У больных, получавших топотекан, чаще всего встречалась нейтропения, III–IV степень которой отмечена в 77 % случаев. Частота

Результаты сравнительных исследований монохимиотерапии рецидивов РЯ

Авторы	Число пациентов, л	Лечение	Частота платинорезистентных рецидивов, %	Объективный эффект, %	Медиана времени без прогрессирования, мес	Медиана продолжительности жизни, мес
A. Gordon и соавт. [12]	239 235	ПЛД Топотекан	64 63	20 17	4 4	15 13
K.J. O'Byrne и соавт. [14]	107 107	ПЛД Паклитаксел	60 63	19 23	4 5	11 13
W. ten Bokkel Huinink и соавт. [15]	112 114	Топотекан Паклитаксел	71 80	20 13	5 4	16 13
G. Ferrandina и соавт. [16]	76 77	ПЛД Гемцитабин	57 56	16 29	4 5	14 13
D.G. Mutch и соавт. [17]	98 97	ПЛД Гемцитабин	100 100	6,1 8,3	3,6 3,1	12,7 13,5

тромбоцитопении III–IV степени в группе топотекана составила 34 %. В итоге при лечении топотеканом значительно чаще приходилось редуцировать дозы и откладывать начало очередного курса химиотерапии. В 2002 г. были опубликованы данные по сравнению стоимости лечения 2 препаратами. Согласно этим данным, в США лечение топотеканом обходилось на 12 тыс. долларов дороже, чем ПЛД. В Великобритании лечение топотеканом стоило на 3 тыс. долларов больше, чем ПЛД. Причина этого состоит в том, что 5-дневный курс химиотерапии топотеканом во многих случаях требует госпитализации пациентки, а также в том, что топотекан требует более интенсивного сопроводительного лечения, например применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, эритропоэтинов, а также гемотрансфузий [13]. Кроме фармакоэкономической составляющей благоприятным моментом лечения с использованием ПЛД является введение препарата 1 раз в 4 нед, что делает режим полностью амбулаторным и оптимальным для пациентов, проживающих далеко от места лечения. Другие препараты при схожей эффективности, как правило, менее удобны в использовании (таблица).

В данном клиническом случае длительная стабилизация на фоне химиотерапии ПЛД предоставила пациентке возможность повторного назначения платиносодержащей химиотерапии 3-й линии, которое при формально платинорезистентном рецидиве в последние годы активно обсуждается в случае длительного интервала времени, свободного от применения производных платины. В данном случае этот интервал фактически составил 2 года. Чувствительность рецидивов РЯ к самым эффективным при этом заболеваниям препаратам — производным платины — имеет прямую корреляционную зависимость от длительности бесплатинового интервала. Данные экспериментов продемонстрировали, что напряженность резистентности

клеток карциномы яичников к производным платины не является постоянной величиной: механизмы резистентности наиболее активны сразу после воздействия производного платины, но в последующем при отсутствии экспозиции опухолевых клеток с платиной активность этих механизмов ослабевает [18]. Данные экспериментов имеют косвенное подтверждение в клинической практике, что продемонстрировано в поданализе исследования OVA-301. Исследование показало, что у пациенток с бесплатиновым интервалом от 6 до 12 мес комбинированная химиотерапия трабектедином и ПЛД увеличивает время до прогрессирования и продолжительность жизни по сравнению с группой монотерапии ПЛД. Многие из пациенток в дальнейшем получали платиносодержащую химиотерапию 3-й линии, ее эффективность была выше в группе, которая ранее получала комбинацию трабектедина и ПЛД, по-видимому, за счет того, что длительность интервала от окончания платиносодержащей химиотерапии в 1-й линии до ее назначения в 3-й линии в этой группе была больше, чем в группе сравнения [19]. В настоящее время продолжается исследование INOVATYON, целью которого является прямое доказательство вышеуказанной гипотезы, которую подтверждает представленный клинический случай, поскольку эффективность платиносодержащей химиотерапии 3-й линии оказалась выше, чем эффективность платиносодержащей химиотерапии 1-й линии: бесплатиновый интервал после 3-й линии химиотерапии превысил 9 мес, и формально опухолевый процесс из разряда платинорезистентных перешел в разряд платиночувствительных.

Важно отметить, что длительность интервала, свободного от применения препаратов платины, может быть искусственно увеличена за счет тактики динамического наблюдения за прогрессирующим процессом, являющимся бессимптомным. Целесообразность этой тактики доказана в крупном рандомизированном ис-

следовании MRC-OV05 [20]. Целью данного исследования было определение, насколько важно начинать химиотерапию по поводу маркерных рецидивов РЯ. Для этого пациентки с РЯ с полным эффектом после проведенного первичного лечения проходили динамическое наблюдение каждые 3 мес и в случае роста маркера СА-125 были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе пациенткам сразу начинали химиотерапию 2-й линии, а во 2-й группе больные оставались под дальнейшим наблюдением до появления клинических симптомов прогрессирования. Оказалось, что между маркерным рецидивом и клиническим прогрессированием средний временной интервал составляет 4,8 мес. Отсрочка в лечении рецидива на это время никак не влияла на отдаленные результаты лечения, в частности на общую продолжительность жизни, которая была одинаковой в обеих группах. Более того, при анализе времени от рандомизации до начала химиотерапии 3-й линии, т.е. времени до прогрессирования, выяснилось, что этот показатель в группе отсроченного лечения был значительно выше, чем в группе раннего лечения: медианы составили 17,1 и 12,5 мес соответственно. Анкетирование пациентов продемонстрировало, что длительность хоро-

шего качества жизни у больных в группе отсроченного начала химиотерапии была на 2 мес дольше. Основным выводом из этого исследования является отсутствие показаний к началу химиотерапии маркерных рецидивов РЯ. Наблюдение в подобных случаях ведет к лучшему качеству жизни и, возможно, способно увеличить чувствительность опухолевых клеток к повторной химиотерапии с использованием производных платины.

Заключение

Таким образом, описанный клинический случай продемонстрировал, что короткая длительность бесплатинового интервала после 1-й линии платиносодержащей химиотерапии не означает полной устойчивости опухолевых клеток к ней. Они могут оставаться чувствительными к другим классам препаратов, в данном случае к антрациклинам. Более того, искусственное увеличение длительности бесплатинового интервала открыло возможность повторного назначения комбинации на основе платины в 3-й линии и далее, что в конечном итоге вылилось в длительную продолжительность жизни, которая составила более 9 лет от момента возникновения первого платинорезистентного рецидива.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. Заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2012. Morbidity and mortality. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow, 2014. 250 p. (In Russ.)].
3. Тюляндин С.А., Покатаев И.А., Тюляндина А.С. и др. Лечение распространенного рака яичников: итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 1993–2010 гг. Вестник РАМН 2011;(12):4–9. [Tyulyandin S.A., Pokataev I.A., Tyulyandina A.S. et al. Management of advanced ovarian cancer: work results of Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at RAMS for 1993–2010. Vestnik RAMN = Herald of RAMS 2011;(12):4–9. (In Russ.)].
3. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi24–32.
4. Markman M., Reichman B., Hakes T. et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. J Clin Oncol 1991;9(10):1801–5.
5. Pokataev I., Tryakin A., Tjulandina A. et al. A phase II nonrandomized study of oxaliplatin/doxorubicin combination therapy in the treatment of recurrent ovarian cancer. Clin Ovarian Gynecol Cancer 2014; 6(1–2):11–6.
6. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009;115(6):1234–44.
7. <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/08.pdf>.
8. Mackay H.J., Brady M.F., Oza A.M. et al. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2010;20(6):945–52.
9. Faul C., Gerszten K., Edwards R. et al. A phase I/II study of hypofractionated whole abdominal radiation therapy in patients with chemoresistant ovarian carcinoma: Karnofsky score determines treatment outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(3): 749–54.
10. Monk B.J., Herzog T.J., Kaye S.B. et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2010;28(19):3107–14.
11. Gordon A.N., Tonda M., Sun S. et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;95(1):1–8.
12. Smith D.H., Adams J.R., Johnston S.R. et al. A comparative economic analysis of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan in ovarian cancer in the USA and the UK. Ann Oncol 2002;13(10):1590–7.
13. O'Byrne K.J., Bliss P., Graham J.D. et al. A phase III study of Doxil/Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated, taxane-naïve relapsed ovarian cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:203a.
14. ten Bokkel Huinink W., Lane S.R., Ross G.A.; International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. Ann Oncol 2004;15(1):100–3.
15. Ferrandina G., Ludovisi M., Lorusso D. et al. Phase III trial of gemcitabine compared

with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(6):890–6.

16. Mutch D.G., Orlando M., Goss T. et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2811–8.

17. Horowitz N.S., Hua J., Gibb R.K. et al. The role of topotecan for extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: an in vitro model. *Gynecol Oncol* 2004;94(1):67–73.

18. Kaye S.B., Colombo N., Monk B.J. et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the

platinum-free interval. *Ann Oncol* 2011;22(1):49–58.

19. Rustin G.J., van der Burg M.E., Griffin C.L. et al.; MRC OV05; EORTC 55955 investigators. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155–63.

КАДСИЛА® — ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЙ РЕЖИМ 2 ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОК С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ ТРАСТУЗУМАБ И ТАКСАНЫ

Выдержки из рекомендаций и руководств по препарату Кадсила® (трастузумаб эмтанзин, T-DM1)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ОНКОМАММОЛОГОВ (РООМ) ПО ЛЕЧЕНИЮ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)¹

Системная терапия метастатического PMX ER/PR(+); HER2(+). Пременопауза									
Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период более 5 лет, б) отсутствие висцеральных метастазов, в) отсутствие клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
	Схема химиотерапии	Вариант эндокринотерапии	Вариант таргетной терапии	Химиотерапия		Эндокринотерапия		Таргетная терапия	
				Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Доцетаксел	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Паклитаксел	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Доцетаксел + антрациклины	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Паклитаксел + антрациклины	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Таксаны + антрациклины + фторафур	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Таксаны + антрациклины + капецитабин + препараты, отмеченные в графах «А» и «Б»	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
Системная терапия метастатического PMX ER/PR(+); HER2(+). Пременопауза									
Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
	Схема химиотерапии	Вариант эндокринотерапии	Вариант таргетной терапии	Химиотерапия		Эндокринотерапия		Таргетная терапия	
				Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Доцетаксел	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Паклитаксел	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Доцетаксел + антрациклины	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Паклитаксел + антрациклины	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Таксаны + антрациклины + фторафур	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
	Таксаны + антрациклины + капецитабин + препараты, отмеченные в графах «А» и «Б»	Тамоксифен	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	± выключение функции яичников		Трастузумаб эмтанзин	
Системная терапия метастатического PMX ER/PR(-); HER2(+). Пременопауза									
Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период более 5 лет, б) отсутствие висцеральных метастазов, в) отсутствие клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
	Схема химиотерапии	Вариант таргетной терапии		Химиотерапия				Таргетная терапия	
				Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»			«А»	«Б»
	Доцетаксел	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Паклитаксел	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Доцетаксел + антрациклины	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Паклитаксел + антрациклины	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Таксаны + антрациклины + фторафур	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Таксаны + антрациклины + капецитабин	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
Таксаны + антрациклины + капецитабин + препараты, отмеченные в графах «А» и «Б»	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин		
Системная терапия метастатического PMX ER/PR(-); HER2(+). Пременопауза									
Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
	Схема химиотерапии	Вариант таргетной терапии		Химиотерапия		Эндокринотерапия		Таргетная терапия	
				Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»			«А»	«Б»
	Доцетаксел	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Паклитаксел	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Доцетаксел + антрациклины	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Паклитаксел + антрациклины	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Таксаны + антрациклины + фторафур	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
	Таксаны + антрациклины + капецитабин	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин	
Таксаны + антрациклины + капецитабин + препараты, отмеченные в графах «А» и «Б»	Трастузумаб		NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)			Трастузумаб эмтанзин		
Системная терапия метастатического PMX ER/PR(+); HER2(+). Постменопауза									
Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период более 5 лет, б) отсутствие висцеральных метастазов, в) отсутствие клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение			Лечение					
	Схема химиотерапии	Вариант эндокринотерапии	Вариант таргетной терапии	Химиотерапия		Эндокринотерапия		Таргетная терапия	
				Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»	«Б»	«А»	«Б»
	Схемы химиотерапии табл. 1	Тамоксифен или ингибиторы ароматазы	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Без эндокринотерапии		Трастузумаб эмтанзин (если проводилась химиотерапия таксанами)	

Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER2(+). Постменопауза					
Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период более 5 лет, б) отсутствие висцеральных метастазов, в) отсутствие клинических проявлений метастатического поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение		
	Схема химиотерапии	Вариант таргетной терапии	Химиотерапия		Таргетная терапия
			Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»
	Доцетаксел	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин
	Доцетаксел + антрациклины	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин
	Паклитаксел + антрациклины	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин
	Таксаны + антрациклины + фторафур	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин
	Таксаны + антрациклины + капецитабин	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин

Системная терапия метастатического РМЖ ER/PR(-); HER2(+). Постменопауза					
Наличие одного или нескольких признаков: а) безрецидивный период менее 5 лет, б) наличие висцеральных метастазов, в) клинические проявления метастатического поражения органов	Предшествующее лечение		Лечение		
	Схема химиотерапии	Вариант таргетной терапии	Химиотерапия		Таргетная терапия
			Предпочтительный стандарт «А»	Рекомендуемый стандарт «Б»	«А»
	Доцетаксел	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин
	Паклитаксел	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин
	Доцетаксел + антрациклины	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин
	Паклитаксел + антрациклины	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин
	Таксаны + антрациклины + фторафур	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин

Таксаны + антрациклины + капецитабин	Трастузумаб	NB (без химиотерапии)	NB (без химиотерапии)	Трастузумаб эмтанзин
--------------------------------------	-------------	-----------------------	-----------------------	----------------------

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ РОССИИ (АОР) ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ²

Трастузумаб эмтанзин рекомендован для больных HER2-положительным метастатическим и рецидивным раком молочной железы, получавших трастузумаб: Т-DM1 – трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг внутривенно в день 1 каждые 3 недели

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ASCO)³

• Пациенткам с HER2-положительным распространенным раком молочной железы, прогрессирующим на фоне или после первой линии анти-HER2-терапии, рекомендовано применение Т-DM1 в качестве второй линии терапии. Тип рекомендации: научно обоснованная. Качество данных: высокое. Уровень рекомендаций: высокий

• При HER2-положительном распространенном раке молочной железы, прогрессирующем на фоне или после второй и последующих линий анти-HER2-терапии, рекомендовано применение Т-DM1, если пациентка не получала его ранее. Тип рекомендации: научно обоснованная. Качество данных: высокое. Уровень рекомендаций: высокий

ВТОРЫЕ МЕЖДУНАРОДНЫЕ ЕДИНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ ШКОЛЫ ОНКОЛОГИИ – ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОНКОЛОГИИ (ESO-ESMO) ПО ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ⁴

После проведения терапии первой линии трастузумабом назначение Т-DM1 показывает большую эффективность, чем другие анти-HER2-препараты как во второй линии терапии (в сравнении с комбинацией лапатиниб + капецитабин), так и в последующих (в сравнении с любой терапией по выбору исследователя). Терапия Т-DM1 является предпочтительной в случае прогрессирования заболевания после как минимум одной линии терапии с трастузумабом вследствие большей эффективности в отношении общей выживаемости у таких пациентов

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО НАЦИОНАЛЬНОЙ СЕТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ США (NCCN) ПО РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ⁵

Трастузумаб эмтанзин рекомендован как предпочтительный вариант терапии у пациентов с метастатическим или рецидивным HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб: Т-DM1 – трастузумаб эмтанзин 3,6 мг/кг внутривенно в день 1 каждые 3 недели

1. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Манихас А.Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастатического РМЖ; <http://www.breastcancersociety.ru> (доступен 13.08.2015); 2. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. Москва, 2014; <http://oncology-association.ru/docs/recommend/may2015/24vz-rek.pdf> (доступен 13.08.15); 3. Giordano S, Temin S, Kirshner J et al. JCO 2014; 32(19): 2078-99; 4. Cardoso F, Costa A, Norton L. et al. Ann Oncol 2014; 25(10):1871-1888; 5. NCCN Guidelines, Breast Cancer, ver. 2.2015.

Кадсила® – первый конъюгат моноклонального антитела и цитотоксического препарата для лечения HER2-положительного рака молочной железы

Инновационный анти-HER2 препарат сочетает

- Противоопухолевую активность Герцептина
- Цитотоксическое действие DM1, направленное на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2

Увеличивает эффективность терапии

- Достоверно увеличивает медиану общей выживаемости до 30,9 месяца
- Увеличивает медиану выживаемости без прогрессирования (ВБП) на 50% в сравнении с международным стандартом второй линии терапии – медиана ВБП в группе терапии Кадсилой составила 9,6 месяца в сравнении с 6,4 месяца в группе лапатиниба и капецитабина

Хорошо переносится

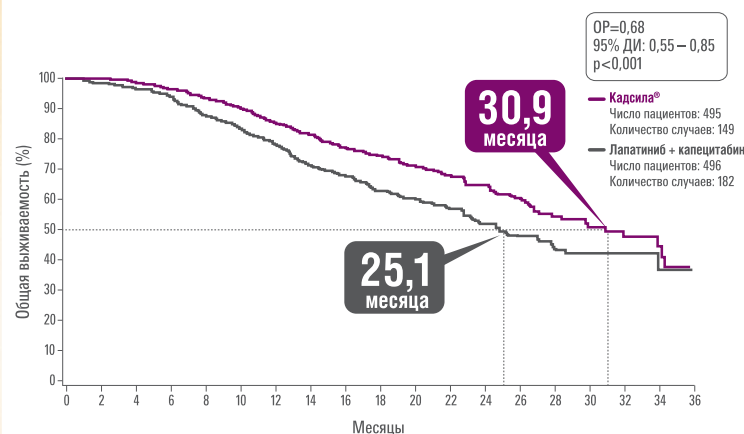
- Монотерапия препаратом Кадсила® характеризуется меньшим количеством нежелательных явлений 3 – 4 степени в сравнении с комбинацией лапатиниба и капецитабина (40,8% в сравнении с 57%)

Показания к применению:

В виде монотерапии при метастатическом или местно-распространённом неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после предшествующей терапии трастузумабом и препаратом из группы таксанов (последовательно или в комбинации):

- у пациентов, получавших лечение по поводу местно-распространённого или метастатического заболевания или
- после прогрессирования заболевания в ходе адъювантной терапии или в течение 6 месяцев с момента её завершения

Применение препарата Кадсила® увеличивает медиану общей выживаемости почти на 6 месяцев



Результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования III фазы EMILIA по изучению эффективности и безопасности применения препарата Кадсила® у больных местно-распространённым или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые ранее получали трастузумаб и таксаны. Кадсила® в дозировке 3,6 мг/кг каждые 3 недели и препараты группы сравнения – лапатиниб (1250 мг перорально ежедневно) + капецитабин (1000 мг/м² перорально с 1 по 14 день 21-го дневного цикла) назначались до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичные цели исследования EMILIA: выживаемость без прогрессирования заболевания, общая выживаемость, безопасность

Противопоказания. Повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата. Инфузионные реакции, связанные с применением трастузумаба, приведшие к отмене терапии. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет. Диффузная интерстициальная болезнь легких, пневмонит. Повышение активности печеночных аминотрансфераз >3 верхней границы нормы (ВГН) или концентрация общего билирубина >2 ВГН. Узловая регенеративная гиперплазия печени. Симптоматическая застойная сердечная недостаточность. Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), печеночная недостаточность (эффективность и безопасность применения не установлены). Значение фракции выброса левого желудочка сердца <50% перед началом лечения. Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе. Одышка в покое, вызванная прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией. Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии. Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, которые развились в течение 6 месяцев перед началом лечения. Количество тромбоцитов <100 000/мм³ перед началом лечения. Периферическая нейропатия ≥3 степени тяжести перед началом лечения (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью.** Активность печеночных аминотрансфераз >2,5 ВГН или концентрация общего билирубина >1,5 ВГН перед началом лечения. ФВЛЖ <55% перед началом лечения. До или после адъювантной терапии паклитакселом. Предшествующее или одновременное применение гипотензивных препаратов. Предшествующая терапия антрациклинами. У пациентов в возрасте >50 лет. У пациентов с индексом массы тела >25 кг/м². **Побочное действие.** Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (НЯ) являются повышение температуры тела, тромбоцитопения, рвота, боли в животе, тошнота, запор, диарея, одышка и пневмонит. НЯ с частотой ≥25%: кровотечения (в том числе носовое кровотечение), повышение активности печеночных аминотрансфераз, повышенная утомляемость, костно-мышечная боль, головная боль. НЯ 3 и 4 степени тяжести с частотой >2%: тромбоцитопения, повышенная утомляемость, повышение активности печеночных аминотрансфераз, анемия, гипокалиемия, костно-мышечные боли и нейтропения. НЯ с частотой ≥10%: Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: тромбоцитопения, анемия. Нарушения обмена веществ и питания: гипокалиемия. Нарушения психики: бессонница. Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия, головная боль, головокружение. Нарушения со стороны сосудов: кровотечения. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение, кашель, одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: стоматит, диарея, рвота, тошнота, запор, сухость во рту, боль в животе. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: костно-мышечная боль, артралгия, миалгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: инфекции мочевыводящих путей. Общие расстройства и нарушения в месте введения: повышенная утомляемость, повышение температуры тела, астения, озноб. Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности печеночных аминотрансфераз. **Дополнительная информация.** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат Кадсила®, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Кадсила® и в течение 7 месяцев после введения последней дозы. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно обратиться к врачу. Необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная решит продолжить терапию препаратом Кадсила®, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей. Неизвестно, проникает ли трастузумаб эмтанзин в грудное молоко. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и как минимум в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Кадсила®.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению ЛП-002692.

В случае наступления беременности во время лечения препаратом Кадсила® или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com.

Verma S, Miles D, Gianni L, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2013;368:2442]. N Engl J Med. 2012;367:1783-1791 and Supplementary Appendix.

Кадсила®
трастузумаб эмтанзин

Препарат одобрен к применению

Кадсила® Опережает эволюцию Меняет существующие стандарты

Для лечения пациенток с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших трастузумаб и таксаны



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru