

1 '16
ТОМ 12

ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

Кадсила® – следующая ступень в лекарственной терапии рака молочной железы

Современные возможности органосохраняющей хирургии не ограничиваются ранним раком

Микрометастазы в костном мозге – фактор прогноза или предиктор лечебного алгоритма?

Изменение стратегии в лечении больных рецидивами рака яичников

Роль воспалительного компонента при аденокарциноме тела матки

Особенности современной внутривнутрибрюшинной терапии при раке яичников

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Российского общества онкомаммологов, Московского городского научного общества онкологов, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Общества онкологическо-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)

ОСНОВАН В 2006 Г.

1^{ТОМ 12}
'16

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

Редактор В.Е. Ефремова
Корректор В.А. Наумкина

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
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. 2016. Том 12. № 1. 1–104

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

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

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

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 онкоматологов (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

Соболевский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивной и пластической онкохирургии 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)

Зикирхаджаев 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 онкоматологов (Санкт-Петербург, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Московского общества онкологов, Международного общества онкогинекологов (International Gynecologic Cancer Society) (Москва, Россия)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Беришвили Александр Ильич, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 5 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Берлев Игорь Викторович, профессор, руководитель отделения онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Грицай Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии 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, отделение онкогинекологии 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)

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкогинекологическим отделением ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, 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)

Максименко Татьяна Анатольевна, к.м.н., заведующая онкологическим отделом ГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» — филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Барнаул, 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)

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Урманчева Аделя Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, президент Российской ассоциации онкогинекологов (Санкт-Петербург, Россия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкогинекологическим отделением ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, Россия)

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Московского общества онкологов, Международного общества онкогинекологов (International Gynecologic Cancer Society) (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)

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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)

FOUNDED IN 2006

1^{Vol. 12}
'16

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
www.abvpress.ru

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

Editor V.E. Efremova
Proofreader V.A. Naumkina

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 (ПН No. ФС 77-36991
dated 21 July 2009).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".

The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.

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

Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2016.
Volume 12. No 1. 1–104

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index:
42166

Printed at the
Mediacolor LLC.

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)

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)

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

HONORARY EDITOR

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Moscow Society of Oncologists, Member of the International Gynecologic Cancer Society (Moscow, Russia)

EDITOR-IN-CHIEF

Kedrova Anna G., MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency, Head of the Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency, Russian Federation Government Prize Winner (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Berishvili Aleksandr I., MD, PhD, Leading Researcher of the Surgery Department No 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Berlev Igor' V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Gorbunova Vera A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gritsay Anatoly N., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kiseleva Marina V., MD, PhD, Head of the Department of New Medical Technologies, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Kozachenko Vladimir P., MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kolomiets Larisa A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Krasil'nikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Gynecologic Oncology, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary (Novosibirsk, Russia)

Krikunova Lyudmila I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Treatments for Gynecological Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Maksimenko Tat'yana A., MD, Head of the Department of Oncology, Altay Territorial Oncology Dispensary – Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Barnaul, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Ul'rikh Elena A., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Urmanceeva Adel' F., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, President of the Russian Association of Gynecologic Oncologists (Saint Petersburg, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Gritsay Anatoly N., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kozachenko Vladimir P., MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krasil'nikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Gynecologic Oncology, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary (Novosibirsk, Russia)

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Moscow Society of Oncologists, Member of the International Gynecologic Cancer Society (Moscow, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Ul'rikh Elena A., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

МАММОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

- С.П. Козловская, Н.Н. Антоненкова, Э.А. Жаврид*
Современное состояние проблемы лечения пациенток с микрометастазами в костном мозге 12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Чэнь Ко, Чжан Лэ*
Современные возможности мини-инвазивных методов диагностики и лечения в Китае 19

ДИАГНОСТИКА

- В.И. Видюков, Ч.К. Мустафин, Р.А. Керимов, Л.Н. Фишер*
Дифференциальная диагностика опухолей молочных желез на основе данных радиотермометрии 26

ПРЕДОПУХОЛЕВАЯ ПАТОЛОГИЯ

- Т.Э. Усманова, Ф.Н. Ильченко, А.С. Филатов, А.В. Кубышкин*
Оптимизация алгоритма диагностики доброкачественных узловых образований молочной железы 32
- Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин, С.М. Демидов*
Лечение патологической секреции молочных желез 37

ЛЕЧЕНИЕ

- Г.А. Дашян, В.Ф. Семглазов, П.В. Криворотько, Т.Ю. Семглазова, Э.Э. Топузов, Р.М. Палтуев, К.Ю. Зернов, В.С. Аполлонова, С.С. Ерещенко, А.В. Петрова, Е.К. Жильцова, О.А. Иванова*
Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER-2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга 46
- Д.В. Хайленко, С.М. Портной, Ю.С. Егоров, В.А. Хайленко*
Органосохраняющие операции в лечении рака молочной железы III стадии 52
- Т.И. Грушина, Г.А. Ткаченко*
Психологический дистресс у больных раком молочной железы после различных видов противоопухолевого лечения 56

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Ю.А. Рагулин, Г.В. Афонин, Г.Г. Аминов, А.В. Сидорин*
Органосохраняющее лечение первично-диссеминированного рака молочной железы с метастатическим билатеральным поражением 63

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

А.Г. Кедрова

Изменение стратегии в лечении больных с рецидивами рака яичников.

По материалам 5-й Международной конференции по гинекологической онкологии, проводимой MD Anderson Cancer Center (Мадрид, Испания, 24–26 февраля 2016 г.)68

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Д.А. Зиновкин

Роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения эндометриоидной аденокарциномы тела матки при различных исходах заболевания73

Г.П. Генс, И.Н. Олейникова, А.С. Казанова, Л.И. Коробкова, И.И. Селезнева, В.В. Киркин

Увеличение продукции фактора роста эндотелия сосудов и дистресс у больных раком яичников: есть ли связь? Пилотное исследование79

ЛЕЧЕНИЕ

А.Г. Кедрова, С.А. Леваков, С.Э. Красильников, Т.А. Максименко,

В.И. Вознесенский, А.В. Герасимов, Д.А. Астахов, В.В. Косый, О.Е. Нечаева

Особенности современной внутрибрюшинной терапии у больных раком яичников85

Г.А. Хакимов, Д.М. Исхаков, Ш.Г. Хакимова, Г.Г. Хакимова

Симбиоз химиотерапии с агрессивной онкохирургией в улучшении результатов лечения местно-распространенного рака шейки матки94

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Е.В. Тарачкова, Л.А. Мещерякова, М.А. Шориков, А.Ф. Масленников, В.О. Панов, В.В. Кузнецов

Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике истинного приращения плаценты: клинический случай98

MAMMOLOGY

TOPICAL ISSUE

S.P. Kozlovskaya, N.N. Antonenkova, E.A. Zhavrid

Treatment of patients with bone marrow metastases: the present state of the problem12

ORIGINAL REPORTS

Chen Kuo, Zhang Le

Modern possibilities of minimally invasive methods of diagnosis and treatment in China.19

DIAGNOSIS

V.I. Vidyukov, Ch.K. Mustafin, R.A. Kerimov, L.N. Fisher

Differential diagnosis of breast tumors on the basis of radiothermometric findings26

PRECANCEROUS PATHOLOGY

T.E. Usmanova, F.N. Il'chenko, A.S. Filatov, A.V. Kubyshkin

Optimization of a diagnostic algorithm for benign breast nodules32

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

Therapy of pathology secretory disease of the breast37

TREATMENT

*G.A. Dashyan, V.F. Semiglazov, P.V. Krivorot'ko, T.Yu. Semiglazova, E.E. Topuzov, R.M. Paltuev,
K.Yu. Zernov, V.S. Apollonova, S.S. Ereshchenko, A.V. Petrova, E.K. Zhil'tsova, O.A. Ivanova*

Role of targeted therapy in the treatment of HER-2-positive breast cancer brain metastases.46

D.V. Khaylenko, S.M. Portnoy, Yu.S. Egorov, V.A. Khaylenko

Breast conserving surgery in the treatment of breast cancer stage III52

T.I. Grushina, G.A. Tkachenko

Psychological distress in patients with breast cancer after different antitumor treatments56

CLINICAL OBSERVATIONS

Yu.A. Ragulin, G.V. Afonin, G.G. Aminov, A.V. Sidorin

Organ-sparing treatment for primarily disseminated breast cancer with metachronous bilateral involvement63

GYNECOLOGY

REVIEWS

A.G. Kedrova

Altered strategy in the treatment of patients with recurrent ovarian cancer.

According to the proceedings of the 5th International Conference on Gynecologic Oncology

hosted by the MD Anderson Cancer Center (Madrid, Spain, 24–26 February 2016).68

ORIGINAL REPORTS

D.A. Zinovkin

The role of tumor inflammatory component of the tumor microenvironment of the endometrioid adenocarcinoma of the corpus uteri in different disease outcomes.73

G.P. Guens, I.N. Oleynikova, A.S. Kazanova, L.I. Korobkova, I.I. Selezneva, V.V. Kirkin

Elevation of vascular endothelial growth factor and distress in ovarian cancer patients: are they correlated?

The pilot trial79

TREATMENT

A.G. Kedrova, S.A. Levakov, S.E. Krasil'nikov, T.A. Maksimenko,

V.I. Voznesenskiy, A.V. Gerasimov, D.A. Astakhov, V.V. Kosyy, O.E. Nechaeva

Specific features of current intraperitoneal therapy in patients with ovarian cancer85

G.A. Khakimov, D.M. Iskhakov, Sh.G. Khakimova, G.G. Khakimova

Symbiosis of chemotherapy and aggressive cancer surgery in improving the results of treatment

for locally advanced cancer of the cervix uteri93

CLINICAL OBSERVATIONS

E.V. Tarachkova, L.A. Meshcheryakova, M.A. Shorikov, A.F. Maslennikov, V.O. Panov, V.V. Kuznetsov

Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of true *placenta accreta*: a clinical case98

Современное состояние проблемы лечения пациенток с микрометастазами в костном мозге

С.П. Козловская, Н.Н. Антоненкова, Э.А. Жаврид

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;
Республика Беларусь, 223040, Минский р-н, агрогородок Лесной

Контакты: Светлана Петровна Козловская sve3110@rambler.ru

Представлен обзор данных литературы, посвященный определению опухолевых клеток в костном мозге и периферической крови при различных опухолевых заболеваниях, а также при раке молочной железы. Анализ большинства исследований свидетельствует о том, что наличие опухолевых клеток в костном мозге коррелирует с ранними рецидивами заболевания и меньшей продолжительностью жизни; определение опухолевых клеток в костном мозге является одним из важнейших подходов для раннего выявления метастазов и улучшения результатов лечения рака молочной железы. Представлены результаты исследования, проведенного в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова с 2008 по 2014 г., в ходе которого установлено, что наличие раковых клеток в костном мозге является неблагоприятным прогностическим признаком: 3-летняя безрецидивная выживаемость пациенток с непораженным костным мозгом составляет 88,7 %, с пораженным костным мозгом — 69,3 % ($p < 0,01$).

Ключевые слова: рак молочной железы, микрометастазы, опухолевые клетки в костном мозге, полимеразная цепная реакция

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-12-18

Treatment of patients with bone marrow metastases: the present state of the problem

S.P. Kozlovskaya, N.N. Antonenkova, E.A. Zhavrid

N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology;
Lesnoy Agrotown, Minsk Region, 223040, Republic of Belarus

The paper reviews the data available in the literature on the identification of tumor cells in bone marrow and peripheral blood in different tumors and breast cancer. Analysis of the majority of investigations suggest that the presence of tumor cells in the bone marrow correlates with early disease recurrences and lower survival; to detect bone marrow tumor cells is one of the most important approaches to early identifying metastases and improving the results of treatment for breast cancer. The paper gives the results of an investigation conducted at the N.N. Aleksandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology in 2008 to 2014, which established that the presence of cancer cells in the bone marrow is a poor prognostic sign: the 3-year relapse-free survival of patients with the unaffected and affected bone marrow was 88.7 and 69.3 %, respectively ($p < 0.01$).

Key words: breast cancer, micrometastases, tumor cells in bone marrow, polymerase chain reaction

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой патогенетически полиморфное заболевание, поэтому все пациентки не могут получать одинаковое лечение с одинаковым эффектом. Несмотря на достигнутые результаты в ранней диагностике и успехи в комплексной терапии (хирургическое лечение, послеоперационная лучевая и химиотерапия (ХТ)), безрецидивная выживаемость ограничена из-за возникновения отдаленных метастазов, которые являются основной причиной смерти этой категории пациенток.

По данным канцер-регистра Республики Беларусь, за 2014 г. зарегистрировано 3835 новых случаев РМЖ. Из этого числа 82,2 % заболеваний было выявлено на ранних стадиях опухолевого процесса. Лечение по радикальной программе получили 75,2 % женщин. Пятилетняя выживаемость пациенток с впервые уста-

новленным диагнозом РМЖ в 2009 г. составила 76 %, среди женщин с I и II стадиями заболевания — 85,6 %, с III стадией — 58,6 %, с IV стадией — 14,1 %. Смертность от злокачественных новообразований молочной железы составила в 2014 г. 21 на 100 тыс. женщин [1].

Таким образом, лечение первичного РМЖ является сложной и не окончательно решенной на сегодняшний день проблемой. На современном этапе план лечебных мероприятий включает, как правило, несколько компонентов: хирургическое лечение, лучевое лечение, ХТ, гормонотерапию в случае положительных гормональных рецепторов в опухоли и таргетную терапию при экспрессии опухолью эпидермального фактора роста 2-го типа (HER-2/neu).

Однако факторы, приводящие к развитию отдаленных метастазов, до сих пор недостаточно изучены.

Согласно теории Фишера РМЖ является заболеванием, при котором на ранних стадиях (T1–2N0M0) высока вероятность скрытой системной диссеминации опухолевого процесса. Адьювантная ХТ направлена на уничтожение клинически неопределяемых микрометастазов, рассеянных по всему организму уже в момент хирургического лечения, которые могут превращаться в клинически значимые метастазы и приводить к гибели пациентки. Предполагается, что микрометастатические опухолевые клетки имеют те же биологические характеристики, что и первичная опухоль, и проведение профилактической ХТ способствует торможению роста микрометастазов и их гибели.

Согласно современным данным выбор режима адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) базируется на разделении пациенток на категории риска возврата болезни: низкий, промежуточный и высокий. При этом учитываются следующие параметры: возраст, менструальная функция, размер первичной опухоли, наличие или отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов, степень дифференцировки опухоли, наличие или отсутствие перитуморальной инвазии сосудов, рецепторный статус опухоли. Для определения категорий риска используются рекомендации Международного консенсуса по лечению первичного РМЖ (St. Gallen, 2009).

С помощью мультигенного анализа была создана молекулярно-биологическая классификация РМЖ. В повседневной практике деление на молекулярно-биологические подтипы (люминальный А, люминальный В HER-2-негативный и люминальный В HER-2-позитивный, HER-2-позитивный (нелюминальный), базальноподобный (трижды негативный)) осуществляется на основании определения иммуногистохимических характеристик опухоли: рецепторов к эстрогенам и прогестерону, экспрессии HER-2/neu, маркера пролиферации Ki-67. По современным представлениям молекулярно-биологическая характеристика опухоли должна иметь решающее значение при выборе терапии РМЖ наряду с морфологическими особенностями опухоли и распространенностью опухолевого процесса. Доказано, что разные молекулярно-биологические подтипы характеризуются различными показателями общей и безрецидивной выживаемости. Принадлежность опухоли к определенному биологическому подтипу не влияет на выбор режима ХТ. В целом адьювантная ХТ назначается при наличии факторов неблагоприятного прогноза, проводится с использованием стандартных схем, как правило, применяются антрациклин- и таксансодержащие режимы. В зависимости от конкретной клинической ситуации проводят 4–8 курсов. Согласно рекомендации Международного консенсуса по лечению первичного РМЖ (St. Gallen, 2013) адьювантная ХТ показана в большинстве случаев люминального В подтипа, при HER-2-положительном

(нелюминальном) и трижды негативном вариантах РМЖ. Исключение может быть сделано для пациенток с гормонозависимыми медленно растущими образованиями (люминальный А РМЖ) при небольшой степени распространенности опухолевого процесса [2].

Постоянно происходит развитие методов адьювантной ПХТ, в клиническую практику вводятся новые лекарственные препараты, совершенствуются режимы ХТ, но, несмотря на это, значительное количество случаев возникновения отдаленных метастазов в различные сроки после проведенной адьювантной терапии свидетельствует о недостаточной ее эффективности. Метастазы РМЖ могут развиваться при очень малых размерах первичной опухоли (менее 0,125 см³). Точность определения исходной стадии заболевания зависит от разрешающей способности методов обследования: ультразвукового и рентгенологического исследований, магнитно-резонансной томографии, радиоизотопной сцинтиграфии. Современное диагностическое оборудование позволяет установить наличие опухолевого узла только в тех случаях, когда его диаметр превышает 3–5 мм. Поэтому поиск дополнительных методов обнаружения ранней диссеминации опухолевого процесса является перспективным направлением научных исследований. Это даст возможность применять индивидуализированный подход к лечению больных РМЖ. Одним из таких подходов может быть определение диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге (КМ). Эти клетки, вероятно, находятся в латентном состоянии и не уничтожаются иммунной системой. Какие-то внутренние и/или внешние факторы активизируют эти клетки и дают толчок к их делению и росту метастазов в различных органах. На сегодняшний день факторы, определяющие длительность скрытого периода и развитие отдаленных метастазов, до конца не ясны [3].

Считается, что источником возобновления опухолевого процесса являются злокачественные клетки, мигрировавшие до или во время операции из первичной опухоли с током крови. Процесс развития отдаленных метастазов, согласно современным представлениям, состоит из ряда последовательных этапов: ангиогенеза в опухолевом узле, инвазии, интравазации, экстравазации и диссеминации опухолевых клеток. Гематогенная диссеминация злокачественных клеток происходит вскоре после васкуляризации первичной опухоли. Для развития метастазов необходим заключительный этап — выход опухолевых клеток из сосудистого русла в периваскулярную ткань и вновь прохождение стадий превращения из микрометастазов в клинически определяемые. Механизмы, обуславливающие развитие метастазов в различных органах, активно изучаются исследователями во всем мире [4–6].

Исследовательская группа М.У. Kim из США открыла феномен «опухолевого самообсеменения» — повторного заселения первичной опухоли циркулирующими опухолевыми клетками (ЦОК) и ДОК. Авторы изучали это явление на мышах, несущих человеческие опухоли — рак толстой кишки, РМЖ и меланому. Введенные в молочную железу мышей ДОК колонизировали первичную опухоль в другой молочной железе, а затем приобретали новые свойства и больший метастатический потенциал: отличались агрессивностью с тропизмом к костям, легким и головному мозгу, что доказано на основании профилей генной экспрессии, характерных для широкого спектра метастазов. Исследователями описано выраженное ускорение роста первичной опухоли, в котором важную роль играют стимуляция ангиогенеза и привлечение стромы в опухоль [7].

В настоящее время изучается прогностическая значимость определения опухолевых клеток в КМ и крови при различных степенях распространенности опухолевого процесса и локализациях первичного очага. При РМЖ она наиболее изучена у пациенток с IV стадией заболевания, а также при наличии местных рецидивов и отдаленных метастазов. Вместе с тем проводятся многочисленные исследования, направленные на изучение эффективности различных режимов цитостатической терапии, используемых как в неоадьювантных, так и в адьювантных режимах в целях уничтожения опухолевых клеток в крови и КМ.

Наиболее часто для определения опухолевых клеток в КМ используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР — осуществляемая *in vitro* специфическая амплификация нуклеиновых кислот, иницируемая синтетическими олигонуклеотидными праймерами. Чувствительность ПЦР при выявлении опухолевых клеток составляет 1 на 100 000–1 000 000 нормальных клеток КМ. Уникальность этого метода заключается в универсальности применения для исследования различного биологического материала. Метод ПЦР сразу был внедрен в практическую медицину, что позволило поднять диагностику на качественно новый уровень. В настоящее время разработаны различные модификации этого метода, для идентификации РНК применяется модифицированный метод ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Он основан на обратном транскрибировании и используется для обнаружения в образцах тканей заданной матричной РНК (мРНК). О наличии опухолевых клеток в крови и КМ с помощью ПЦР судят по обнаружению мРНК опухолевых антигенов (цитокератина, маммоглобина, ракового эмбрионального антигена), экспрессируемых опухолевыми клетками. ПЦР позволяет определить гены, мутации которых специфичны для опухолевых клеток, например гены *ERB2*, *p53* и *K-RAS* [8, 9].

При выявлении микрометастазов РМЖ для достижения высокой чувствительности изучена эффективность использования различных маркеров. В ходе исследований были объединены неспецифические эпителиальные маркеры и специфические маркеры РМЖ. Установлено, что мультимаркерный подход при ПЦР-диагностике является наиболее эффективным для выявления микрометастазов РМЖ в КМ [10–16].

В многочисленных работах различных авторов в течение последних 10 лет ген (и его продукты) маммоглобин А (*SCGB2A1*) благодаря своей тканевой специфичности рассматривается в качестве перспективного диагностического маркера РМЖ. Он локализован на длинном плече 11-й хромосомы (11q12.3–13.1). Экспрессия маммоглобина была обнаружена в эпителиальных клетках молочной железы, в клетках стромы экспрессии гена не наблюдалось. Наиболее перспективным методом исследования экспрессии маммоглобина является молекулярно-генетический метод исследования, основанный на ПЦР. Отмечено, что оценка уровня маммоглобина может применяться для скрининга и выявления первичного или метастатического РМЖ, прогнозирования заболеваемости и излеченности пациенток. Исследования продолжаются [17–31].

В настоящее время широко используется термин «минимальный остаточный (резидуальный) рак». Он означает наличие у радикально пролеченных пациентов ЦОК или ДОК. Спустя годы и даже десятилетия они могут активизироваться и вызвать метастазирование в различных органах. Уже проведен ряд исследований, предполагающих изучение наличия опухолевых клеток в КМ при различных солидных опухолях. Микрометастазы в КМ наиболее характерны для рака предстательной железы, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, колоректального рака, нейробластомы. Так, при РМЖ они выявляются практически в 30–35 % случаев, при нейробластоме у детей — в 50–67 %, при мелкоклеточном раке легкого — в 17–45 %, при немелкоклеточном раке легкого — у 21 % пациентов, при раке толстой кишки — в 12–17 % случаев [32–35].

U. Bork и соавт. показали, что наличие минимальной остаточной болезни играет важную роль в рецидивировании заболевания и формировании метастазов при колоректальном раке. Авторами продемонстрировано, что наличие ЦОК в крови, ДОК в КМ является прогностическим маркером общей выживаемости пациента. Определение ЦОК в крови исследователи использовали в клинической практике для мониторинга заболевания у пациентов с колоректальным раком. Сделан вывод, что определение минимальной остаточной болезни может применяться в будущем для выявления групп риска

пациентов, которым необходимо подбирать индивидуальные варианты лечения [36].

Китайские ученые исследовали клиническое значение определения ДОК в КМ при раке желудка. Их количество значимо коррелировало со стадией TNM ($p = 0,038$); связи с полом, возрастом, гистологической дифференцировкой и наличием метастазов в лимфатических узлах выявлено не было. Сделан вывод о том, что наличие ДОК в КМ при раке желудка свидетельствует о плохом прогнозе [37].

Иранские исследователи изучили клиническую значимость определения микрометастазов в КМ при немелкоклеточном раке легкого. Это исследование было проведено в целях оценки точности ПЦР и иммуногистохимии в выявлении микрометастазов и определения лучшего метода биопсии КМ для их обнаружения. Из 41 пациента у 14 (34 %) обнаружены ДОК в КМ с помощью ПЦР, при использовании иммуногистохимии ДОК зарегистрированы в тех же пробах КМ только у 2 (4,8 %) пациентов. Все ДОК были диагностированы в сегментах ребер, тогда как в материале из подвздошных костей их не найдено. Полученные в ходе исследования данные не показали существенной связи между наличием ДОК в КМ и возрастом, полом пациентов, гистологическим типом, локализацией опухоли (сторона поражения, количество пораженных долей), курением [38]. Значение выявления ДОК при раке легкого изучается и другими авторами [39, 40].

Болгарские ученые в своем исследовании оценили значение обнаружения эпителиальных клеток в КМ 79 пациенток с РМЖ в качестве индикатора метастазов. Цитокератин-положительные клетки выявлены у 51 (64 %) из них. Частота рецидивов опухоли или смерти от рака у них была значительно выше. Многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса показал, что поражение КМ является прогностическим параметром независимо от статуса подмышечных лимфатических узлов. Выявление диссеминированных эпителиальных клеток в КМ связано с плохим клиническим прогнозом при РМЖ. Тем не менее авторы сделали вывод, что присутствие этих клеток не является достаточным критерием распространенности процесса, предполагая, что эпителиальные клетки в КМ пациенток с РМЖ на момент операции имеют ограниченный метастатический потенциал и их роль должна быть дополнительно оценена [41].

Одним из наиболее важных прогностических и предиктивных факторов у пациенток с РМЖ является метастатическое поражение регионарного лимфатического аппарата. В настоящее время стандартными методами выявления метастатического поражения лимфатических узлов являются цитологические и гистологические исследования. Однако использование в клинической практике данных мето-

дов детекции позволяет выявлять злокачественные клетки при их достаточно большом количестве, вследствие чего обнаружение метастазов становится возможным лишь на поздних стадиях опухолевого процесса. A.D. Hartkopf и соавт. рассматривали метастазы рака как прогрессирующий процесс с момента образования микроокружения в первичной опухоли и вплоть до распространения по лимфоваскулярной системе в отдаленные органы. Этот тип распространения опухоли часто происходит упорядоченно, через сторожевой лимфатический узел, который является воротами для распространения в регионарные лимфатические узлы, КМ и периферическую кровь и в конечном итоге — в отдаленные органы. Но это не общее правило, опухолевые клетки могут попадать в кровь и распространяться на отдаленные участки, минуя сторожевые лимфатические узлы. Исследователи выявили более низкую выживаемость пациенток с микрометастазами в сторожевых лимфатических узлах, КМ и периферической крови, отметили, что наличие микрометастазов также имеет важные биологические последствия для прогрессирования заболевания; дальнейшая характеристика этих клеток на каждой стадии и при различной локализации метастазов необходима для выработки новых селективных методов лечения для более персонализированной терапии [42].

Единичные эпителиальные клетки в КМ при РМЖ изучаются по нескольким основным направлениям — как фактор прогноза рецидива и продолжительности жизни, а также как потенциальный маркер, позволяющий оценить эффективность системного лечения.

В исследовании G. Gebauer и соавт. после проведения многофакторного анализа подтверждена гипотеза о том, что обнаружение единичных опухолевых клеток в КМ коррелирует с неблагоприятным прогнозом; особенно это касается пациенток с метастазами РМЖ в регионарных лимфатических узлах. При среднем периоде наблюдения 75 мес отдаленные метастазы развились у 27 % (105 из 393) пациенток, в том числе у 35 % (59 из 166) с микрометастазами в КМ и у 20 % (46 из 227) без поражения КМ на момент первичного хирургического лечения ($p < 0,0001$). В подгруппе пациенток без метастазов в регионарном лимфатическом аппарате отдаленные метастазы появились у 16 %. В этой подгруппе не отмечено разницы в общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия опухолевых клеток в КМ на момент установления диагноза. Важно отметить, что после 5-летнего наблюдения 65 % пациенток с микрометастазами в КМ на момент постановки диагноза живы без признаков прогрессирования заболевания, т.е. диссеминация процесса в КМ в период первичного оперативного лечения не обязательно приводит к развитию отдаленных метастазов [43].

В проспективном исследовании швейцарские ученые проанализировали результаты 5-летней безрецидивной и общей выживаемости 410 пациенток с ранним РМЖ ($T1$ и $T2 \leq 3$ см, $cN0$). Всем больным было проведено исследование КМ с последующей биопсией сторожевого лимфатического узла. Непораженные сторожевые лимфатические узлы были найдены в 67,6 % случаев (277 из 410 больных), из них статус КМ был отрицательным в 75,8 % (210 из 277) и положительным — в 24,2 % (67 из 277). Медиана наблюдения составила 61 (11–96) мес. Пятилетняя выживаемость без признаков заболевания достигла 93,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 89,1–96,0) у КМ-отрицательных и 92,2 % (95 % ДИ 82,5–96,2) у КМ-положительных пациенток ($p = 0,50$); 5-летняя общая выживаемость — 92,7 % (95 % ДИ 87,9–95,8) и 92,5 % (95 % ДИ 83,4–96,2) соответственно ($p = 0,85$). Авторы сделали вывод, что наличие микрометастазов в КМ не влияет на течение заболевания и общую выживаемость [44].

Изучены результаты анализа КМ 726 пациенток с РМЖ из университетских клиник в Осло ($n = 356$), Мюнхене ($n = 228$) и Тюбингене ($n = 142$). Интервал наблюдения составил 31,7 мес после первичной диагностики РМЖ $pT1-4N0-3M0$. Микрометастазы в КМ были обнаружены в 15,4 % случаев ($n = 112$). Безрецидивная выживаемость составила 163,6 мес у пациенток с отрицательным и 105,2 мес — с положительным статусом КМ. Общая выживаемость больных без микрометастазов в КМ составила 165,6 мес, что было значительно выше, чем при положительном статусе КМ (103,3 мес; $p < 0,0001$). Сохранение ДОК после первичного лечения может быть показанием для длительной адъювантной терапии. Тем не менее до сих пор клиническое значение обнаружения ДОК при солидных опухолях, в частности при РМЖ, не было подтверждено. Авторы делают вывод, что поиск изолированных опухолевых клеток в КМ должен выполняться главным образом в клинических испытаниях [45].

Выявление диссеминированных одиночных или малых кластеров опухолевых клеток в КМ является

одним из важнейших подходов для раннего обнаружения метастазов и улучшения результатов лечения РМЖ.

В Республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова с 2008 по 2014 г. проведено проспективное рандомизированное исследование по разработке метода адъювантной ХТ больных операбельным РМЖ промежуточной и высокой групп риска с микрометастазами в КМ. Материалом для исследования послужили данные о 290 пациентках с I–III стадиями РМЖ, а также биологический материал — КМ.

В ходе исследования установлено следующее. Среди пациенток с операбельным РМЖ, относящихся к промежуточной и высокой группам риска, опухолевые клетки в КМ определяются в 31,4 % случаев. Из числа больных с пораженным КМ люминальный А молекулярно-генетический подтип опухоли выявили в 35 % случаев (у 32 из 91), люминальный В HER-2-негативный — в 13 % (у 12 из 91), люминальный В HER-2-позитивный — в 16,5 % (у 15 из 91), HER-2-положительный (нелюминальный) — в 16,5 % (15 из 91) и базальноподобный (трижды негативный) — у 19 % (17 из 91) пациенток.

Наличие раковых клеток в КМ является неблагоприятным прогностическим признаком: 3-летняя безрецидивная выживаемость пациенток с непораженным КМ составляет 88,7 %, с пораженным — 69,3 % ($p < 0,01$). Общая выживаемость всех 290 пациенток составила 90,9 % (95 % ДИ 87,1–94,1); больных с непораженным КМ — 96,4 % (95 % ДИ 92,9–98,6), с пораженным КМ — 79,7 % (95 % ДИ 70,6–87,8) ($p = 0,006$).

Разработан метод адъювантной ХТ, предполагающий использование паклитаксела отечественного производства. Он позволяет нивелировать этот неблагоприятный прогностический индекс. Трехлетняя безрецидивная выживаемость пациенток с исходно пораженным КМ, у которых в результате адъювантной ХТ достигнута его санация, практически такая же, как и у больных с исходно непораженным КМ: 88,7 и 81,6 % соответственно ($p = 0,29$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний. Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. С. 136–41. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncologic diseases. Ed. by O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Aleksandrov RSPC OMR, 2014. Pp. 136–41. (In Russ.)].
2. Стенина М.Б. Опухоли женской репродуктивной сферы. Рак молочной железы. В кн.: Руководство по химиотерапии опу-

- холевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. М.: Практическая медицина, 2015. С. 241–57. [Stenina M.B. Tumors of the female reproductive system. Mammary gland cancer. In: Manual for the chemotherapy of tumor diseases. Ed. by N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2015. Pp. 241–57. (In Russ.)].
3. Riethdorf S., Pantel K. Disseminated tumor cells in bone marrow and circulating tumor

- cells in blood of breast cancer patients: current state of detection and characterization. Pathobiology 2008;75(2):140–8.
4. Braun S., Vögl F.D., Naume B. et al. A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. N Engl J Med 2005;353(8):793–802.
5. Janni W., Rack B., Schindlbeck C. et al. The persistence of isolated tumor cells in bone marrow from patients with breast carcinoma predicts an increased risk

- for recurrence. *Cancer* 2005;103(5): 884–91.
6. Schoenfeld A., Kruger K.H., Gomm J. et al. The detection of micrometastases in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer using immunohistochemistry and reverse transcriptase polymerase chain reaction for keratin 19. *Eur J Cancer* 1997;33(6):854–61.
7. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S. et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009;139(7):1315–26.
8. Стариков В.И., Ходак А.С. Детекция диссеминированных опухолевых клеток в крови, костном мозге и лимфатических узлах с помощью молекулярно-биологических методов. *Международный медицинский журнал* 2007;(2):96–100. [Starikov V.I., Khodak A.S. Detection of disseminated tumor cells in blood, bone marrow and lymphatic nodules by means of molecular and biologic methods. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal = International Medical Journal* 2007;(2):96–100. (In Russ.)].
9. Смолякова Р.М. и др. Молекулярно-генетические исследования в клинической онкологии. В кн.: *Руководство по онкологии*. В 2 т. Под общ. ред. О.Г. Суконко. Минск: Беларус. энцикл. им. П. Бровки, 2015. Т. 1. С. 356–60. [Smolyakova R.M. et al. Molecular and genetic studies in clinical oncology. In: *Oncology manual*. In 2 vol. General ed. by O.G. Sukonko. Minsk: Belarus. encycl. im. P. Brovki, 2015. Vol. 1. Pp. 356–60. (In Russ.)].
10. Braun S., Pantel K., Müller P. et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342(8): 525–33.
11. Nissan A., Jager D., Roystacher M. et al. Multimarker RT-PCR assay for the detection of minimal residual disease in sentinel lymph nodes of breast cancer patients. *Br J Cancer* 2006;94(5):681–5.
12. Chen Y., Zou T.N., Wu Z.P. et al. Detection of cytokeratin 19, human mammaglobin, and carcinoembryonic antigen-positive circulating tumor cells by three-marker reverse transcription-PCR assay and its relation to clinical outcome in early breast cancer. *Int J Biol Markers* 2010;25(2):59–68.
13. Szoke J., Udvarhelyi N. Modern pathologic diagnostics in breast cancer. *Orv Hetil* 2012;153(1):22–30.
14. Mari P., Ozreti P., Levanat S. et al. Tumor markers in breast cancer – evaluation of their clinical usefulness. *Coll Antropol* 2011;35(1):241–7.
15. Weinschenker P., Soares H.P., Clark O., Del Giglio A. Immunocytochemical detection of epithelial cells in the bone marrow of primary breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2004;87(3):215–24.
16. Al-Joudi F.S., Kaid F.A., Ishak I. et al. Expression of human mammaglobin and clinicopathologic correlations in breast cancer: findings in Malaysia. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54(2):284–9.
17. Al-Joudi F.S. Human mammaglobin in breast cancer: a brief review of its clinical utility. *Indian J Med Res* 2014;139(5):675–85.
18. Koh E.H., Cho Y.W., Mun Y.J. et al. Upregulation of human mammaglobin reduces migration and invasion of breast cancer cells. *Cancer Invest* 2014;32(1):22–9.
19. Lewis G.H., Subhawong A.P., Nassar H. et al. Relationship between molecular subtype of invasive breast carcinoma and expression of gross cystic disease fluid protein 15 and mammaglobin. *Am J Clin Pathol* 2011;135(4):587–91.
20. Li G., Zhang J., Jin K. et al. Human mammaglobin: a superior marker for reverse-transcriptase PCR in detecting circulating tumor cells in breast cancer patients. *Biomark Med* 2011;5(2):249–60.
21. Ferro P., Franceschini M.C., Bacigalupo B. et al. Detection of circulating tumour cells in breast cancer patients using human mammaglobin RT-PCR: association with clinical prognostic factors. *Anticancer Res* 2010;30(6):2377–82.
22. Dono M., Ferro P., Franceschini M.C. et al. Human mammaglobin transcript amplification for differential diagnosis in a breast cancer metastatic to dura mater. *Anticancer Res* 2011;31(3):1061–4.
23. Wang Z., Spaulding B., Sienko A. et al. Mammaglobin, a valuable diagnostic marker for metastatic breast carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2(4):384–9.
24. Markou A., Strati A., Malamos N. et al. Molecular characterization of circulating tumor cells in breast cancer by a liquid bead array hybridization assay. *Clin Chem* 2011;57(3):421–30.
25. Ceballos M.P., Zumoffen C., Massa E. et al. Detection of mammaglobin A in blood from breast cancer patients, before and after treatment, using a one-tube nested PCR protocol. Association with the absence of tumor estrogen receptors. *Clin Biochem* 2011;44(17–18):1429–33.
26. Lopez-Bonet E., Pérez-Martínez M.C., Martín-Castillo B. et al. Diagnostic utility of mammaglobin and GCDFP-15 in the identification of primary neuroendocrine carcinomas of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(1):241–5.
27. Tjensvoll K., Gilje B., Oltedal S. et al. A small subgroup of operable breast cancer patients with poor prognosis identified by quantitative real-time RT-PCR detection of mammaglobin A and trefoil factor 1 mRNA expression in bone marrow. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116(2):329–38.
28. Bitisik O., Saip P., Saglam S. et al. Mammaglobin and maspin transcripts in blood may reflect disease progression and the effect of therapy in breast cancer. *Genet Mol Res* 2010;9(1):97–106.
29. Zuo L., Li L., Wang Q. et al. Mammaglobin as a potential molecular target for breast cancer drug delivery. *Cancer Cell Int* 2009;9:8.
30. Tiriveedhi V., Sarma N.J., Subramanian V. et al. Identification of HLA-A24-restricted CD8(+) cytotoxic T-cell epitopes derived from mammaglobin-A, a human breast cancer-associated antigen. *Hum Immunol* 2012;73(1):11–6.
31. Flatmark K., Borgen E., Nesland J.M. et al. Disseminated tumour cells as a prognostic biomarker in colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011;104(9):1434–9.
32. Carpenter E.L., Rader J., Ruden J. et al. Dielectrophoretic capture and genetic analysis of single neuroblastoma tumor cells. *Front Oncol* 2014;4:201.
33. Banys M., Solomayer E.F., Gebauer G. et al. Influence of zoledronic acid on disseminated tumor cells in bone marrow and survival: results of a prospective clinical trial. *BMC Cancer* 2013;13:480–6.
34. Murray N.P., Reyes E., Tapia P. et al. Redefining micrometastasis in prostate cancer – a comparison of circulating prostate cells, bone marrow disseminated tumor cells and micrometastasis: Implications in determining local or systemic treatment for biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Mol Med* 2012;30(4): 896–904.
35. Balic M., Williams A., Dandachi N., Cote R.J. Micrometastasis: detection methods and clinical importance. *Cancer Biomark* 2010;9(1–6):397–419.
36. Bork U., Grützmann R., Rahbari N.N. et al. Prognostic relevance of minimal residual disease in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(30):10296–304.
37. Wang G., Wang S., Li Y. et al. Clinical study of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2013;60(122):273–6.
38. Mohajeri G., Sanei M.H., Tabatabaee S.A. et al. Micrometastasis in non-small-cell lung cancer: Detection and staging. *Ann Thorac Med* 2012;7(3):149–52.
39. Li X., Asmitananda T., Gao L. et al. Biomarkers in the lung cancer diagnosis: a clinical perspective. *Neoplasma* 2012;59(5):500–7.
40. Dragomir A., Moldoveanu E., Mihăilă F. Update regarding the role of biomarkers in early diagnosis of non-small cell bronchopulmonary cancer. *Pneumologia* 2011;60(1):9–13.
41. Yovtchev Y.P., Minkov G.A., Petrov A.T. et al. Epithelial cells expressing cytokeratins-19 and bone marrow micrometastases in patients with breast cancer at the time of primary surgery: clinical outcome during long-term follow-up. *Breast Cancer* 2014;21(5): 590–7.
42. Hartkopf A.D., Taran F.A., Wallwiener M. et al. Prognostic relevance of disseminated tumour cells from the bone marrow of early stage breast cancer patients – results from

a large single-centre analysis. Eur J Cancer 2014;50(15):2550–9.

43. Gebauer G., Fehm T., Merkle E. et al. Epithelial cells in bone marrow of breast cancer patients at time of primary surgery. Clinical

outcome during long-term follow-up. J Clin Oncol 2001;19(16):3669–74.

44. Langer I., Guller U., Worni M. et al. Bone marrow micrometastases do not impact disease-free and overall survival in early stage sentinel

lymph node-negative breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2014;21(2):401–7.

45. Janni W., Rack B., Kasprowicz N. et al. DTCs in breast cancer: clinical research and practice. Recent Results Cancer Res 2012;195:173–8.

Современные возможности мини-инвазивных методов диагностики и лечения в Китае

Чэнь Ко, Чжан Лэ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Чэнь Ко chenchenk@foxmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным видом рака, угрожающим здоровью женщин в Китае. Ежегодно доля новых случаев заболевания РМЖ и смерти от него в Китае составляет 12,2 и 9,6 % соответственно от общего количества в мире. В хирургии при РМЖ получили развитие эндоскопические оперативные вмешательства. Данный метод лечения при незначительном разрезе дает хороший терапевтический результат. Одновременно с излечением достигается эстетичный вид на месте проведения операции и сведение до минимума психологических травм. В Китае применяются система «Маммотом» и дуэктоскопия для предоперационной биопсии; мастоскопия для выполнения органосохраняющих операций, мастэктомии с реконструкцией; биопсия сигнального лимфатического узла и подмышечная лимфаденэктомия; различные методы абляции. В настоящее время в Китае в полной мере осуществляется лечение РМЖ мини-инвазивными методами, которые являются общей тенденцией развития хирургии в данной стране.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухоль, система «Маммотом», мастоскопия, дуэктоскопия, абляция, мини-инвазивное лечение, Китай

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-19-25

Modern possibilities of minimally invasive methods of diagnosis and treatment in China

Chen Kuo, Zhang Le

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;

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

Breast cancer is now the most common cancer that threatens the health of women in China. The annual number of new cases of breast cancer and the number of deaths in China is 12.2 and 9.6 % respectively of the total amount in the world. Following the scientific and technological progress in the development direction of surgery for breast cancer has been the development in the field of endoscopic surgery, this treatment method with little section provides a good therapeutic result. Along with the aesthetic appearance of cure is achieved at the site of surgery and minimizing the trauma. In China use system "Mammotome" and dustoscopic for preoperative biopsy; and through mastoscopic do breast-conserving surgery, operations mastectomy in breast cancer and reconstruction, sentinel lymph node biopsy, and axillary lymph node dissection; ablation. In China now fully implemented the treatment of breast cancer minimally invasive techniques which is the general trend of the development of surgery in the country.

Key words: breast cancer, tumor, system "Mammotome", mastoscopy, duktoscopy, ablation, minimally invasive treatment, China

Введение

Начиная с 1970-х годов в Китае наблюдается тенденция постоянного роста заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). Процент заболеваемости невысокий, однако коэффициент роста превосходит средний мировой уровень на 3 пункта. Данные исследований, проведенных в Китае в 2009 г., показали, что РМЖ — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль у китайских женщин, заболеваемость составляет 0,043 % [1]. Вслед за развитием стандартных медицинских технологий в настоящее время в Китае получил широкое распространение эндоскопиче-

ский метод оперативного вмешательства для лечения РМЖ, поскольку его результаты достигают и даже превосходят эффективность лечения путем стандартных хирургических операций, к тому же вероятность возникновения осложнений при использовании данного метода небольшая [2–4].

История и эволюция хирургических методов лечения рака молочной железы

Развитие хирургии в области лечения РМЖ имеет давнюю историю. Со 2-й половины XIX века начала применяться радикальная мастэктомия (W. Halsted),

в 50-х годах XX века — расширенная радикальная мастэктомия (M. Margottini и J. Urban), в середине XX века — радикальная модифицированная мастэктомия; затем развитие дошло до органосохраняющих операций, которые были распространены в 70-х годах XX века [5]. Самые первые органосохраняющие операции при РМЖ начали проводиться в 1924 г., когда Kevnes добился успеха в лечении рака на ранних стадиях, удаляя опухоль из железы и внедряя радионесущие иглы путем оперативного вмешательства. В 1954 г. Mustakoltio сделал доклад о радиотерапии после резекции молочной железы с удалением раковой опухоли [6].

В 1992 г. P. Kompatscher [7] первым в мире применил эндоскопическую операцию для извлечения из молочной железы имплантата при капсулярной контрактуре, и это положило начало применению современных мастоскопических операций. В 1995 г. L. D. Friedlander и соавт. [8] сообщили об использовании эндоскопических технологий в лечении заболеваний молочных желез, предложив их применение в тотальной мастэктомии и резекции доброкачественных опухолей. В 1999 г. K. Ishiguro и соавт. [9] с помощью эндоскопии с применением метода внешнего вытяжения для образования операционного пространства провели частичную мастэктомию путем периареолярного доступа. В 1998 г. Y. Tamaki и соавт. [10] с помощью эндоскопии с применением метода заполнения выполнили мастэктомию путем трансаксиллярного доступа для лечения РМЖ у пациентки со сравнительно небольшой опухолью. Более чем за 10 лет развития технология мастоскопии получила широкое применение в Китае, к тому же операции, проведенные данным методом, дают достаточно хороший терапевтический эффект.

Основные виды мини-инвазивных диагностических вмешательств, применяемые в Китае

Вакуумная система мини-инвазивного вмешательства «Маммотом»

Вакуумная система мини-инвазивного вмешательства «Маммотом» (рис. 1), одобренная для клинического использования в апреле 1995 г. Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США, — это система, с помощью которой выполняется вакуумная биопсия опухоли молочной железы эндоскопическим путем [11]. Под контролем ультразвука или маммографии через разрез 2–5 мм на молочной железе под сильным давлением вакуума и за счет вращательных движений введенного внутрь лезвия берутся образцы в виде полосок ткани, которые аспирируются из очага. Поскольку возможен забор сравнительно крупных образцов ткани, количество материала, полученного с помощью системы «Маммотом», в 8 раз больше,



Рис. 1. Вакуумная система мини-инвазивного вмешательства «Маммотом»

чем образцов, получаемых гильотинной иглой, к тому же забираемые образцы полные и сплошные. Можно полагать, что биопсия с помощью системы «Маммотом» является альтернативой биопсии открытого типа. При использовании данной технологии проводится быстрый и эффективный предоперационный забор материала, этот метод позволяет сократить время радикальной мастэктомии, общего наркоза и предоперационного ожидания [12].

Начиная с 2001 г. система «Маммотом» стала использоваться в Китае для резекции доброкачественных опухолей. После многолетнего ее применения на практике и послеоперационного наблюдения были отмечены высокая эффективность операций, проведенных с помощью данной системы, и отсутствие осложнений.

Система «Маммотом» обладает такими преимуществами, как точное определение цели, точная резекция очага, незначительный разрез, достаточно хороший косметический результат (рис. 2), отсутствие изменений формы молочной железы, высокая точность диагностики, низкая вероятность инфицирования; это наиболее экономичный, удобный и быстрый способ хирургического вмешательства. В Китае распространено применение данной технологии выполнения биопсии под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ), точность которой выше, чем других видов томографических исследований.

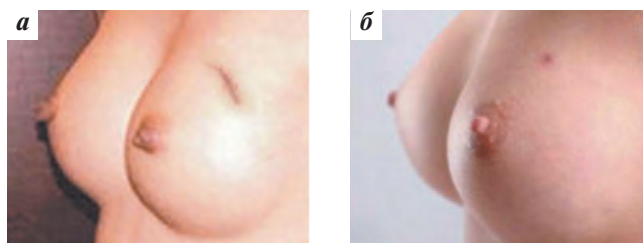


Рис. 2. Вид молочных желез после традиционной операции (а) и вмешательства с применением системы «Маммотом» (б)



Рис. 3. Волоконно-оптическая эндоскопия млечных протоков (дуктоскопия)

Волоконно-оптическая эндоскопия млечных протоков (дуктоскопия)

Применение технологии волоконно-оптической эндоскопии млечных протоков в Китае началось в конце XX века. В 80–85 % случаев источник РМЖ и предраковых изменений находится в млечных протоках или эпидермисе с дольчатым строением. С помощью эндоскопии млечных протоков можно непосредственно увидеть в них патологические изменения, к тому же преимуществом данной технологии является возможность получения большого количества эпителиальных клеток с поверхности патологического изменения, что в сочетании с биопсией позволяет на начальной стадии диагностировать опухоль млечных протоков. Поскольку их местоположение точно определено, с помощью простой дуктальной эктазии можно выявить неопухолевую патологию, что позволяет избежать ненужного оперативного вмешательства. Определив локализацию патологического образования с помощью источника

света эндоскопа, можно провести точную резекцию патологии [13] (рис. 3).

Мастоскопия

Радикальные резекции (туморэктомия, лампэктомия и т. д.). В целях сокращения физических травм и достижения косметического эффекта в Китае в последние годы начались исследования мини-инвазивных методов хирургического лечения РМЖ на ранних стадиях [14–24]. Мастоскопические органосохраняющие операции (рис. 4) проводят для клинического лечения РМЖ I и II стадий при размере опухоли < 3 см, отсутствии связи между опухолью, кожей и большой грудной мышцей, когда образование не располагается вблизи соска и находится на расстоянии > 2 мм от него. Перед операцией определяется размер опухоли методом МРТ или компьютерной томографии; оценка хирургического края под микроскопом является основным критерием области разреза. Ткани на расстоянии 0,5–1,0 см от края резекции до края очага опухоли должны быть без онкологических измене-

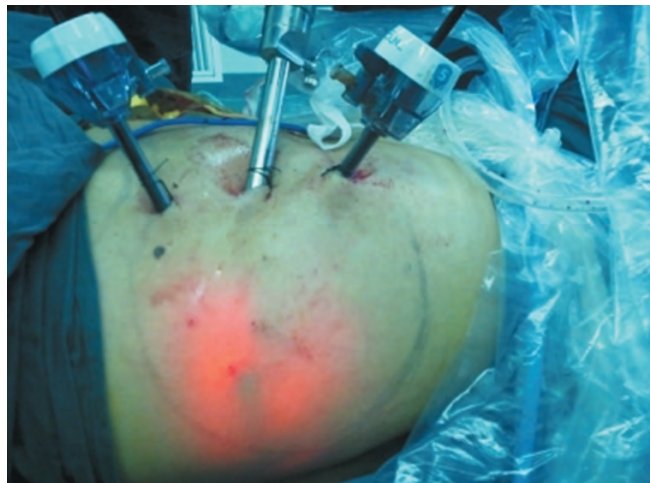


Рис. 4. Мастоскопия

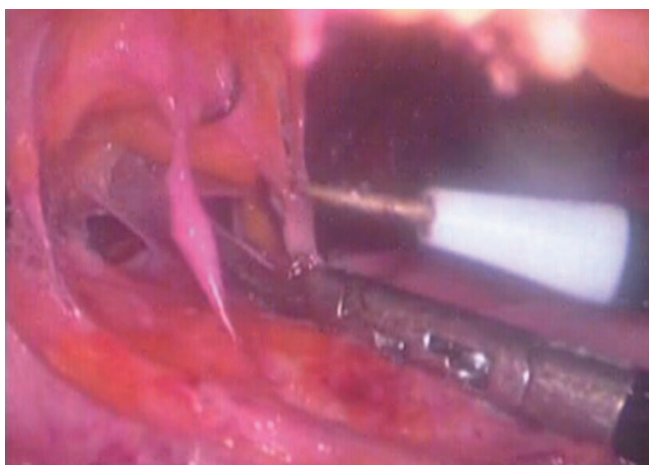


Рис. 5. Удаление лимфатических узлов

ний. При локализации РМЖ в верхней половине выбирается дугообразный или поперечный разрез, при локализации в нижней половине — дугообразный или радиальный разрез. Y. Tamaki применяет параареолярный разрез для резекции небольшой опухоли любого квадранта, позволяющий сохранить естественную форму молочной железы, к тому же в место разреза вставляется широкое кремниевое кольцо, позволяющее не только защитить от травмирования край кожи и сосок, но и избежать диссеминации опухолевых клеток при извлечении через разрез образца опухоли.

Мастэктомия при раке молочной железы и реконструкция. В настоящее время в Китае применяются 2 вида эндоскопической мастэктомии: 1) через трансаксиллярный доступ; 2) через подкожный доступ с удалением части кожных тканей на поверхности опухоли. Хорошее освещение и увеличение, обеспечиваемые эндоскопом, позволяют полностью удалить подмышечные и подключичные лимфатические узлы (рис. 5). Вместе с этим мастоскопическая операция позволяет избежать повреждения опухоли, которое

возможно при обычной операции. Выполняется бесконтактное вмешательство путем подвешивания кожи или за счет воздушной полости.

Существует 2 основных способа реконструкции молочной железы с помощью мастоскопии: 1) собственными тканями; 2) путем вживления имплантата. С помощью мастоскопии при клиническом лечении РМЖ I–II стадии реконструкция молочной железы проводится путем перемещения лоскута широчайшей мышцы спины и дает хороший косметический результат (рис. 6).

Биопсия сигнального лимфатического узла (СЛУ).

СЛУ молочной железы — важная область мини-инвазивной хирургии, которая в последние годы развивается в Китае [25–32]. Состояние подмышечной впадины у больных РМЖ является одним из самых важных прогностических признаков. Биопсия СЛУ — самый точный метод исследований при разных стадиях РМЖ. При отрицательном результате исследования СЛУ больным РМЖ не требуется подмышечная лимфаденэктомия. Данная технология, возможно, также имеет лечебное значение, потому что для большинства пациентов СЛУ является единственным пораженным подмышечным лимфатическим узлом. О. Hussein и соавт. [33] применяют метод тупой диссекции с раздуванием газового баллона для создания пространства. В качестве маркера для СЛУ используется метиленовый синий (рис. 7). Вероятность его обнаружения может достигать 75,9–80,0 %. С помощью мастоскопии можно получить еще более открытое и широкое операционное поле зрения, еще больше повысить вероятность обнаружения СЛУ с применением метиленового синего, а иногда даже одновременно удается обнаружить неокрашенный СЛУ. Т. Kühn и соавт. [34] в качестве индикаторной добавки используют краситель синего цвета, после аспирации жировой ткани в подмышечной впадине методом липоксации СЛУ выявляют с помощью мастоскопии. В результате



Рис. 6. Реконструкция молочной железы после мастэктомии





Рис. 7. Обнаружение СЛУ с применением метиленового синего

в большинстве случаев можно обнаружить отчетливое отображение анатомического ориентира; вероятность выявления СЛУ 83,3 %, в среднем обнаруживается 17,1 лимфатических узла.

Подмышечная лимфаденэктомия. В Китае число лимфатических узлов, удаляемых в результате мини-инвазивных вмешательств с использованием мастоскопии в подмышечной впадине, такое же, как при проведении традиционных операций открытого типа, при этом небольшого размера рубец имеет эстетичный вид. Ключевым моментом для мастоскопической подмышечной лимфаденэктомии [32, 35–40] является создание хорошего операционного пространства. В Китае применяют 3 основных метода: 1) липосакция с аспирацией жировой клетчатки + газонаполнение; 2) тупая диссекция с раздуванием газового баллона + внешнее вытягивание полнослойного кожного лоскута; 3) тупая диссекция с раздуванием газового баллона + газонаполнение. Последние 2 метода затратны и трудоемки, манипуляции сложные. Удобным является метод липосакции с аспирацией жировой клетчатки и газонаполнением, который достаточно широко применяется в Китае. При липосакции сначала в подмышечную впадину поэтапно вводят жирорасщепляющий раствор, через 20 мин происходит аспирация жировой клетчатки, вводится CO_2 , за счет давления 8–10 мм рт. ст. создается операционное пространство,

затем с помощью эндоскопа производят диссекцию лимфатических узлов. После липосакции подмышечная впадина под эндоскопом похожа на паутину (рис. 8), лимфатические узлы висят либо завернуты в соединительную ткань, поэтому их удаление или резекция достаточно удобны.

Лечение методом абляции

Радиочастотная абляция (РЧА). В последние годы в Китае в лечении первичного РМЖ получила широкое применение резекция путем РЧА. Создаваемая при РЧА тепловая энергия воздействует на белки цитоскелета и структуру ядра клетки, нарушая репродукцию клеток. Опухолевые клетки по сравнению с нормальными более чувствительны к теплу, поэтому такое воздействие приводит к необратимому разрушению опухоли, происходит полная резекция опухолевого образования размером 3–5 см (рис. 9) [41].

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (high-intensity focused ultrasound, HIFU). В технологии абляции HIFU применяется особенность проникновения ультразвука в мягкие ткани; вследствие трансформации звуковой энергии в тепловую локальная температура опухоли достигает 90°C , что приводит к необратимому разрушению опухолевых клеток [42, 43]. Если удаляется достаточно большое количество ткани, необходимо множество сфокусированных пуч-

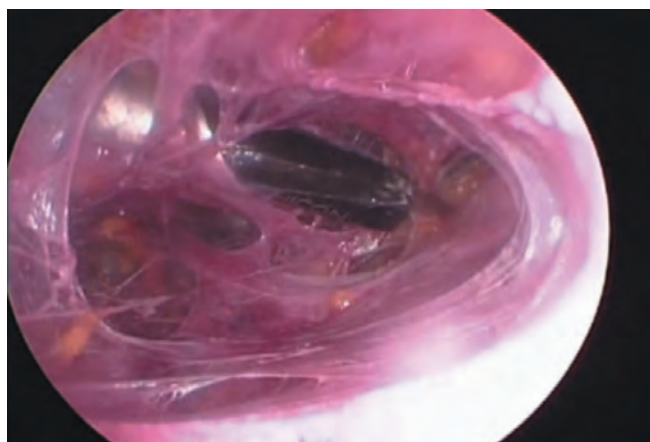


Рис. 8. Вид подмышечной впадины под эндоскопом после липосакции



Рис. 9. Технология РЧА



Рис. 10. Технология абляции HIFU

ков, а также применение компьютерного устройства для определения локализации путем обратной связи для точного установления местонахождения образования (рис. 10).

Криоабляция. При криоабляции под контролем ультразвука или МРТ зонд вводят в центр опухолевых клеток, через его конец вводят жидкий азот или аргон, образующий ледяную сферу с температурой от -196 до -160 °C, за счет чего происходит разрушение опухолевых клеток [44, 45]. Зона криоабляции обязательно должна быть больше размера опухоли. Что касается РМЖ, размер образования, удаляемого путем криоабляции, должен быть в пределах 1,0–1,5 см [46].

Лазерная абляция. При лазерной абляции лазерное излучение под контролем изображения (маммографии, ультразвука или МРТ) передается к опухоли через волоконно-оптический зонд. Световая энергия превращается в тепловую, за счет чего температура опухоли достигает 80–100 °C; через 15–20 мин опухоль удаляется. Лазерную абляцию применяют только для полного удаления небольшого ракового образования в молочной железе, достаточно большая опухоль удаляется не полностью; коэффициент абляции составляет 93–100 % [47, 48]. Имеется лишь небольшое количество сведений о применении лазерной абляции в Китае; данный метод не получил широкого распространения, его применение ограничено.

Заключение

В последние годы в Китае хирургическое лечение РМЖ развивается в направлении от обычных радикальных операций к мини-инвазивным косметическим вмешательствам. Более широкое применение получили органосохраняющие операции, радикальная модифицированная мастэктомия и мастэктомия с реконструкцией молочной железы. Вслед за техническим прогрессом обновляются инструментарий и технологии мини-инвазивных хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zheng Y., Wu C.X., Wu F. Status and trends of breast cancer mortality in Chinese females. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi 2011;45(2):150–4.
- Hung W.K., Ying M., Chan C.M. et al. Minimally invasive technology in the management of breast disease. Breast Cancer 2009;16(1):23–9.
- Silverstein M.J., Recht A., Lagios M.D. et al. Special report: Consensus conference III. Image-detected breast cancer: state-of-the-art diagnosis and treatment. J Am Coll Surg 2009;209(4):504–20.
- Sonoo H. Current status and future prospect for breast cancer therapy. Nihon Rinsho 2007;65 Suppl 6:391–5.
- Deng Q., Cui M. Development of minimally invasive therapy for breast cancer. Med Recapitulate 2009;15(23):3554–7.
- Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. New Engl J Med 1995;333(22):1444–55.
- Kompatscher P. Endoscopic capsulotomy of capsular contracture after breast augmentation: a very challenging therapeutic approach. Plast Reconstr Surg 1992;90(6):1125–6.
- Friedlander L.D., Sundin J., Bakshandeh N. Endoscopy mast ectomy and breast reconstruction: endoscopic breast surgery. Aesthetic Plast Surg 1995;19(1):27–9.
- Ishiguro K., Nakamum H., Tanaka Y. et al. Endoscope-assisted breast-conserving surgery. Jpn J Breast Cancer 1999;14(2):287–90.
- Tamaki Y., Nakano Y., Sekimoto M. et al. Transaxillary endoscopic partial mast ectomy for comparativel y early-stage breast cancer. An early experience. Surg Laparosc Endosc 1998;8(4):308–12.
- Mahmoud H.H., Leverger G., Patte C. et al. Advances in the management of malignancy-associated hyperuricaemia. Br J Cancer 1998;77(Suppl 4):18–20.
- Cahill R.A., Salman R., Diqmond L. et al. Minimally invasive breast surgery. J Am Coll Surg 2005;201(1):150–2.
- Parikh J., Tickman R. Image-guided tissue smapling: where radiology meets pathology. Breast 2005;11(6):403–9.
- Ikeda T. Present status and future perspective of surgical therapy for breast neoplasms. Nihon Rinsho 2007;65 Suppl 6:434–8.
- Sakorafas G.H., Farley D.R., Peros G. Recent advances and current controversies in the management of DCIS of the breast. Cancer Treat Rev 2008;34(6):483–97.
- Iwase T., Takahashi K., Gomi N. et al. Present state of and problems with core needle biopsy for non-palpable breast lesions. Breast Cancer 2006;13(1):32–7.
- Law T.T., Kwong A. Surgical margins in breast conservation therapy: how much should we excise? South Med J 2009;102(12):1234–7.
- Kramer S., Darsow M., Kummel S. et al. Breast-conserving treatment of breast cancer – oncological and reconstructive aspects. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 2008;48(2):56–62.
- Singletary S.E., Dowlatshahi K., Dooley W. et al. Minimally invasive operation for breast cancer. Curr Probl Surg 2004;41(4):394–447.
- Doridot V., Nos C., Aucouturier J.S. et al. Breast-conserving therapy of breast cancer. Cancer Radiother 2004;8(1):21–8.
- Newman L.A., Washington T.A. New trends in breast conservation therapy. Surg Clin North Am 2003;83(4):841–83.
- Graves T.A., Bland K.I. Surgery for early and minimally invasive breast cancer. Curr Opin Oncol 1996;8(6):468–77.

23. Smith T. The role and extent of surgery in early invasive breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):12–8.
24. Cobum M.C., Bland K.I. Surgery for early and minimally invasive breast cancer. *Curr Opin Oncol* 1995;7(6):506–10.
25. Deo S.V., Varma M.C., Shukla N.K. Management of patients with breast cancer: are we ready in India for sentinel lymph node biopsy? *Natl Med J India* 2008;21(1): 27–30.
26. Ballester Sapiña J.B., González Noguera P.J., Casterá March J.A. et al. Radioguided breast surgery. Evolution of the use of minimal-invasive technologies and current situation. *Cir Esp* 2008;83(4):167–72.
27. Somasundaram S.K., Chicken D.W., Keshtgar M.R. Detection of the sentinel lymph node in breast cancer. *Br Med Bull* 2007;84(1):117–31.
28. Ferrari A., Rovera F., Dionigi P. et al. Sentinel lymph node biopsy as the new standard of care in the surgical treatment for breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(10):1503–15.
29. Kuhl C., Kuhn W., Braun M., Schild H. Pre-operative staging of breast cancer with breast MRI: one step forward, two steps back? *Breast* 2007;16 Suppl 2:S34–44.
30. Sakorafas G.H., Peros G. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: what a physician should know, a decade after its introduction in clinical practice. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16(4):318–21.
31. Motomura K., Egawa C., Komoike Y. et al. Sentinel node biopsy breast cancer: technical aspects and controversies. *Breast Cancer* 2007;14(1):25–30.
32. Chen S.L., Iddings D.M., Scheri R.P., Bilchik A.J. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin* 2006;56(5): 292–309.
33. Hussein O., El-Nahhas W., El-Saed A., Denewer A. Video-assisted axillary surgery for cancer: non-randomized comparison with conventional techniques. *Breast* 2007;16(5):513–9.
34. Kühn T., Santjohanser C., Koretz K. et al. Axilloscopy and endoscopic sentinel node detection in breast cancer patients. *Surg Endosc* 2000;14(6):573–7.
35. Chaggar A.B., McMasters K.M. Treatment of sentinel node positive breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(8):1233–9.
36. Keshtgar M.R., Chicken D.W., Tobias J.S. New approaches in breast cancer management: sentinel node biopsy and intraoperative radiotherapy. *Int J Fertil Womens Med* 2005;50(5 Pt 1):218–26.
37. Morrow M. Sentinel lymph node biopsy: benefits and limitations. *Zentralbl Gynakol* 2003;125(9):335–7.
38. Thompson J.F., Uren R.F., Scolyer R.A., Stretch J.R. Selective sentinel lymphadenectomy: progress to date and prospects for the future. *Cancer Treat Res* 2005;127:269–87.
39. Tuttle T.M. Sentinel lymph node biopsy. Preferred method of axillary staging for breast cancer. *Minerva Ginecol* 2005;57(3):293–303.
40. Moran C.J., Kell M.R., Kerin M.J. The role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(10):1105–11.
41. Hamazoe R., Maeta M., Murakami A. et al. Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity. *J Surg Oncol* 1991;48(3):176–9.
42. Jolesz F.A., Hynynen K., McDannold N., Tempny C. MR imaging-controlled focused ultrasound ablation: a noninvasive image-guided surgery. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005;13(3):545–60.
43. Gasparini G., Longo R., Torino F., Morabito A. Therapy of breast cancer with molecular targeting agents. *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 4:iv28–36.
44. Whitworth P.W., Rewcastle J.C. Cryoablation and cryolocalization in the management of breast disease. *J Surg Oncol* 2005;90(1):1–9.
45. Hoffmann N.E., Bischof J.C. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 2002;60(2 Suppl 1):40–9.
46. Rand R.W., Rand R.P., Eggerding F. et al. Cryolumpectomy for carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165(5):392–6.
47. Mumtaz H., Hall-Craggs M.A., Wotherspoon A. et al. Laser therapy for breast cancer: MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology* 1996;200(3):651–8.
48. Harms S.E. MR-guided minimally invasive procedures. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001;92(9):381–92.

Дифференциальная диагностика опухолей молочных желез на основе данных радиотермометрии

В.И. Видюков¹, Ч.К. Мустафин¹, Р.А. Керимов², Л.Н. Фишер³

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

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

³ГБУЗ г. Москвы «Онкологический диспансер № 5 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 109451, Москва, Перервинский бульвар, 5, корп. 1

Контакты: Владимир Иванович Видюков viduk32@ya.ru

Представлен метод дифференциальной диагностики опухолей молочных желез по данным радиотермометрии на основе разработанного нами способа диагностики (Патент № 2532372 от 5 сентября 2014 г.). Методом радиотермометрии обследованы 119 пациенток со злокачественными опухолями, 53 больные с доброкачественными опухолями молочных желез и 60 женщин без поражения молочных желез. Данные получены в 3 учреждениях: РМАПО, РОНЦ им. Н.Н. Блохина и Онкологическом диспансере № 5 г. Москвы. С помощью микроволнового радиотермометра проводилось измерение внутренней температуры и температуры кожи в 9 симметричных точках каждой молочной железы. На основе полученных данных предложены количественные критерии, при использовании которых обеспечивается дифференциальная диагностика опухолей молочных желез с высокой специфичностью.

Ключевые слова: опухоли молочных желез, дифференциальная диагностика, микроволновая радиотермометрия

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-26-31

Differential diagnosis of breast tumors on the basis of radiothermometric findings

V.I. Vidyukov¹, Ch.K. Mustafin¹, R.A. Kerimov², L.N. Fisher³

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

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

³Oncology Dispensary No 5, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 5 Perervinskiy Boulevard, Moscow, 109451, Russia

The paper presents a method for the differential diagnosis of breast tumors in accordance with radiothermometric findings, which is based on the authors' developed diagnostic technique (Patent No. 2532372 dated 5 September 2014). The radiometric method was used to examine 119 patients with malignant breast tumors, 53 patients with benign breast tumors, and 60 women without breast involvement. The data were obtained in 3 institutions: the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, and Moscow Oncology Dispensary Five. A microwave radiothermometer was used to measure core and skin temperatures in 9 symmetrical points of each breast. Using the findings as a basis, the authors proposed quantitative criteria that ensured that breast tumors should be differentially diagnosed with high specificity.

Key words: breast tumors, differential diagnosis, microwave radiothermometry

Введение

Исследование молочных желез — одна из актуальных проблем современной лучевой диагностики. В большинстве стран мира рак молочной железы занимает 1-е место среди онкологических заболеваний у женщин. Единственным путем успешного снижения смертности от рака молочной железы в настоящее время является улучшение ранней диагностики, которая включает в себя дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей молочных желез. Точная ранняя дифференциальная диагностика позволяет своевременно начать адекватное лечение.

Общепринятое стандартное обследование пациентов с заболеваниями молочных желез включает: кли-

нический осмотр, рентгеновскую маммографию в сочетании со специальными методиками, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез, особенно в возрастной группе до 35 лет, в случае необходимости — диагностическую пункцию. В последние годы широкое применение высокотехнологических диагностических методов привело к резкому увеличению случайно выявленных образований, требующих дальнейшей квалифицированной дифференциальной диагностики. Так, при маммографии до 25 % опухолей отнесены к разряду «сверхдиагностики», которая увеличивает стоимость диагностических исследований, но не приносит пользу пациентке, так как выявленное заболевание не угрожает ее здоровью [1]. Многочисленные

биопсии в результате скрининговой маммографии выявляют доброкачественные изменения и не являются необходимыми. Кроме того, они приводят к рубцовым изменениям в молочной железе, которые, определяясь на маммограммах, могут служить поводом для повторной биопсии.

На основании статистических данных в США установлено, что 8–9 из 10 биопсий по результатам маммографии оказываются отрицательными в отношении рака молочной железы [2, 3]. Таким образом, образуется значительная группа пациенток с ложноположительными результатами применяемых диагностических обследований. Это приводит к большому количеству ненужных биопсий, способствующих ложной тревоге и психологическим осложнениям у женщин.

Применение дополнительных методов визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, сцинтиграфия) дает возможность улучшить ее качество. Однако указанные методы являются дорогостоящими и малодоступными либо имеют различные противопоказания, а некоторые из них могут давать большую лучевую нагрузку на пациенток.

Таким образом, для улучшения дифференциальной диагностики опухолей молочных желез желательно иметь неинвазивный, недорогой, доступный диагностический метод, высокоспецифичный в выявлении злокачественных опухолей.

В последние годы для диагностики опухолей молочных желез применяются термометрические методы, основанные на том, что при развитии опухоли повышаются энергозатраты и увеличивается тепловыделение. Данные методы являются неинвазивными и недорогими. В настоящее время для диагностики заболеваний молочных желез применяется метод радиотермометрии (РТМ) [4]. Если на ранних этапах развития метода измерялась только внутренняя температура, то сейчас в процессе исследования измеряется как внутренняя температура, так и температура кожи. Наиболее часто положительная оценка результатов термометрии дается в случае наличия на термограмме зон повышенной температуры. В зависимости от клинической формы заболевания молочной железы чувствительность метода достаточно высокая и составляет 84–90 % [5]. Следует отметить, что при доброкачественных изменениях в ткани молочной железы также могут наблюдаться зоны повышенной тепловой активности. В связи с этим актуальна разработка критериев, позволяющих выявлять злокачественные образования с высокой специфичностью при проведении дифференциальной диагностики опухолей молочных желез.

Для осуществления указанного метода используют радиотермометр, который неинвазивно измеряет температуру внутренних тканей и кожных покровов. При проведении измерений датчик с антенной-апли-

катором устанавливают на исследуемую точку. Через несколько секунд показания температуры регистрируются на экране компьютера. Затем проводят измерения в симметричной точке противоположной молочной железы. Измерения выполняют в 9 симметричных точках каждой молочной железы и в 2 опорных точках.

Задача нашей работы — создание объективного способа дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей молочных желез, обладающего высокой специфичностью.

Материалы и методы

Для реализации способа используют диагностический компьютеризированный радиотермометр РТМ-01-РЭС (микроволновый маммограф), позволяющий получать информацию о тепловых процессах во внутренних тканях. Метод РТМ основан на измерении собственного электромагнитного излучения тканей человека в микроволновом диапазоне длин волн (глубинная температура) и инфракрасном диапазоне (температура кожи). Данный прибор позволяет проводить измерения с использованием датчиков внутренней температуры на глубине нескольких сантиметров и кожной температуры. Применение в двухдиапазонном радиодатчике встроенной помехозащищенной антенны дает возможность одновременно измерять и внутреннюю температуру, и температуру кожи. Наличие автоматического ввода температуры и цифровой алгоритм обработки данных позволили сократить время измерения до 3–5 мин. В состав прибора входит также компьютер с программным обеспечением [6], которое производит визуализацию полученных результатов в виде полей температур и термограмм.

Диагностический микроволновый радиотермометр РТМ-01-РЭС зарегистрирован как изделие медицинской техники в России (регистрационное удостоверение ФСР 2007/01 307), апробирован по директиве Евросоюза 93/42/ЕСС как медицинское изделие класса 2а и имеет сертификат CE 09/0918/QS/NB.

Предлагаемый способ дифференциальной диагностики молочных желез на основе РТМ [7] характеризуется тем, что путем измерения электромагнитного излучения определяют внутреннюю и кожную температуру молочных желез в 9 симметричных точках с обеих сторон, рассчитывают среднюю температуру ткани молочных желез для каждого датчика, вычисляют разность между максимальной и средней температурами для каждой железы по каждому датчику. Полученные разности суммируют соответственно для правой и левой молочных желез. Из 2 полученных значений выбирают наибольшее ($Q_{\max}$). Определяют максимальное значение разности температур между отдельными симметричными точками правой и левой молочных желез для каждого датчика ($K_{\text{внут}}$ и $K_{\text{кож}}$).

Если номера этих точек совпадают, полученные величины суммируют ($K_{\text{внут}} + K_{\text{кож}} = R$). В случае если номера этих точек не совпадают, к максимальному значению K одного из датчиков прибавляют значение разности температур в симметричной точке между правой и левой термограммами второго датчика. Из 2 полученных значений выбирают максимальное (L_{max}). Если $Q_{\text{max}} > 2$ и $R > 2,5$ (при наличии точек совпадения) или $Q_{\text{max}} > 2$ и $L_{\text{max}} > 2,8$ (при отсутствии точек совпадения), диагностируется злокачественная опухоль молочной железы. В случае если указанные значения имеют место для одного критерия (Q_{max} или R , L_{max}), возможны как злокачественные, так и доброкачественные опухоли. Если значения данных критериев ниже указанных порогов, диагностируется доброкачественная опухоль.

Результаты

Способ является высокоэффективным и информативным. Он позволяет количественно оценить результаты термометрии с комплексным использованием датчиков внутренней и внешней температуры.

Предлагаемый метод прошел клинические испытания в 3 медицинских учреждениях. На кафедре радиологии и в клинике РМАПО были обследованы 49 пациенток с узловыми образованиями молочных желез, из них 28 — со злокачественными опухолями и 21 — с доброкачественными. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина обследованы 73 пациентки со злокачественными опухолями и 12 больных с доброкачественными. В Онкологическом диспансере № 5 г. Москвы обследованы 18 пациенток со злокачественными опухолями и 20 — с доброкачественными. Всего обследованы 172 больные с узловыми поражениями молочных желез. Кроме того, проанализированы результаты обследования 60 женщин, у которых отсутствовали поражения молочных желез.

В таблице приведены результаты диагностических исследований опухолей молочных желез на основе предлагаемого способа.

Обсуждение

Выявление значительного количества злокачественных образований с высокой специфичностью дает

возможность отказаться от дальнейших диагностических методов (вариант 1, см. таблицу). Термограммы, в которых лишь один из показателей превышает пороговое значение (вариант 2, см. таблицу), могут принадлежать пациенткам как со злокачественными, так и с доброкачественными поражениями. В этих случаях требуются дополнительные исследования. Анализ термограмм 60 пациенток без поражения молочных желез показал, что только 1 из них по указанным критериям относится к группе, соответствующей варианту 2.

Количественный способ дифференциальной диагностики опухолей молочной железы, основанный на данных РТМ с использованием датчиков внутренней и кожной температуры, обладает высокой объективностью, так как в основе его лежат достоверные количественные критерии, характеризующие развитие опухолевого процесса, и дает возможность онкологу принимать обоснованное диагностическое решение при определении характера опухолевого процесса. Высокая специфичность метода позволяет для значительного числа обследуемых пациенток сделать окончательный диагностический вывод и не прибегать к дополнительным методам исследования, включая инвазивные вмешательства. Способ позволяет уточнить показания к секторальным резекциям, которые часто выполняются в диагностических целях.

Особенно важна возможность раннего выявления злокачественных и доброкачественных образований даже при наличии непальпируемого опухолевого узла малого размера (до 0,5 см), что дает возможность определить тактику ведения больных, планировать сроки оперативного вмешательства, использовать данный метод как скрининг-тест. Выявление опухолевых узлов молочных желез приобретает наибольшую значимость в случае невозможности проведения рентгеновской маммографии.

Данный способ позволяет максимально объективно оценить данные РТМ, на основании чего получен высокоэффективный диагностический метод. Это достигается за счет того, что для оценки данных РТМ помимо визуального анализа предлагаются количественные критерии, основанные на результатах измерения внутренних и кожных температур.

Результаты диагностических исследований методом РТМ

Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3
Критерии $Q_{\text{max}} > 2$ и $R > 2,5$ При отсутствии точек совпадений: $Q_{\text{max}} > 2$ и $L_{\text{max}} > 2,8$ Диагностируется злокачественная опухоль Специфичность — 94 % Чувствительность — 42 % Вероятность определения злокачественного поражения — 94,3 %	Критерии $Q_{\text{max}} > 2$ при $R \leq 2,5$ или $Q_{\text{max}} \leq 2$ при $R \geq 2,5$ При отсутствии точек совпадений: $Q_{\text{max}} > 2$ при $L_{\text{max}} \geq 2,8$ или $Q_{\text{max}} \leq 2$ при $L_{\text{max}} \geq 2,8$ Диагностируется злокачественная опухоль Специфичность — 63 % Чувствительность — 71 % Вероятность определения злокачественного поражения — 60 %	Критерии $Q_{\text{max}} < 2$ и $R < 2,5$ При отсутствии точек совпадений: $Q_{\text{max}} < 2$ и $L_{\text{max}} < 2,8$ Диагностируется доброкачественная опухоль Специфичность — 96,4 % Чувствительность — 59 % Вероятность отсутствия злокачественного поражения — 90 %

На большом количестве статистически обработанного материала, полученного в результате патолого-анатомических исследований, впервые установлено, что для снижения числа ошибок дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей молочных желез целесообразно использовать критерии, основанные на совокупности данных температур от 2 датчиков.

Рассмотрим клинические примеры.

Пример 1

Пациентка З., 33 года. По данным УЗИ в регионарных зонах молочных желез без очаговой патологии. Маммография: подозрение на рак левой молочной железы. Проведена диагностика по предлагаемому способу с использованием метода РТМ. На изображениях (рис. 1), полученных с помощью датчика внутренних температур, определено среднее значение температуры ткани молочных желез — 35,0 °С и максимальное значение температуры (верхний внутренний квадрант левой молочной железы, точка 2) — 35,7 °С. В соответствии с предла-

гаемым способом на изображениях, полученных с помощью кожного датчика, определяют среднее значение температуры — 34,1 °С, максимальное значение температуры в отдельной зоне — 35,5 °С (точка 2 для левой молочной железы). Величина превышения этого значения по отношению к среднему составляет 1,4 °С. Суммируем полученные значения для 2 датчиков: $Q_{max} = 0,7 + 1,4 = 2,1$. Определяем максимальное значение разности между отдельными симметричными точками левой и правой термограмм молочных желез для внутреннего и кожного датчиков. Данные величины составляют 1,3 и 2,3 в точке 2 для обоих датчиков. Сумма этих значений составляет $R = 3,6$ °С.

По значениям этих показателей ($Q_{max} > 2$ и $R > 2,5$) определяют злокачественное образование с высокой специфичностью. Гистология: рак левой молочной железы T1N0M0, I стадия.

Пример 2

Пациентка М., 43 года. По данным УЗИ имеет объемное образование, расположенное в верхнем наружном ква-

Поле внутренних температур

Шаг изотерм — 0,120 °С

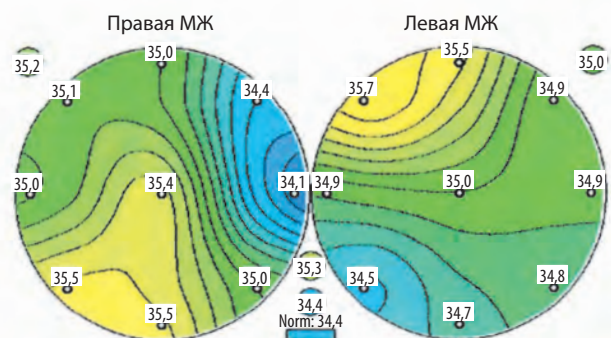


Схема обследования:

О — правая МЖ 9 ПЛУ 8 ПМЖ 7 ЛМЖ 6 ЛЛУ 5 — левая МЖ

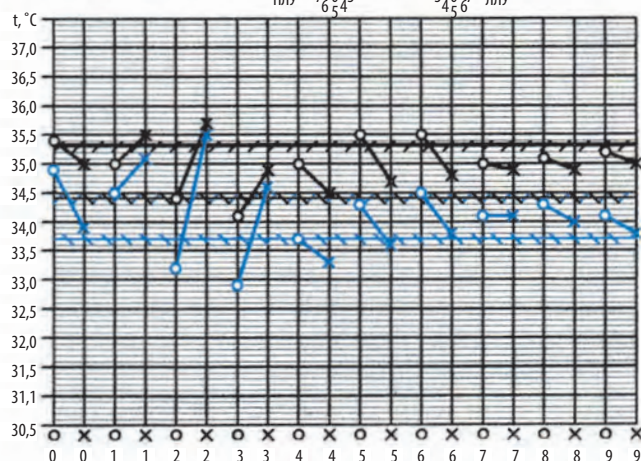
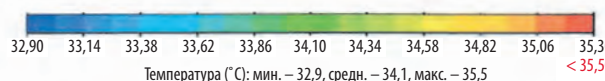
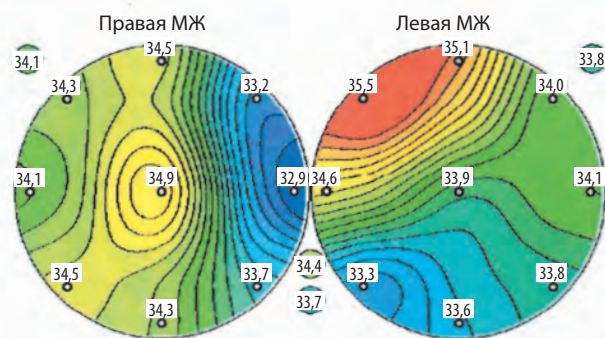


Рис. 1. На термограмме имеется термоасимметрия. Наблюдается зона повышения температуры в верхнем внутреннем квадранте левой молочной железы. Результаты диагностической системы: $Q_{max} = 2,1$; $R = 3,6$. Термограмма характерна для рака левой молочной железы; вероятность 95 %. Данные гистологии: рак левой молочной железы T1N0M0, I стадия. Здесь и на рис. 2: МЖ — молочная железа

Поле температур кожи

Шаг изотерм — 0,120 °С



Суммарная термоасимметрия, °С: {R: 1,50; L: 3,60}

Результат экспертной системы: {R: +1,56; L: +2,71}

$Q_{max} = 2,1$; $R = 3,6$

Рак, P = 95 %

Диагноз: рак левой молочной железы T1N1M0, I стадия

Поле внутренних температур

Шаг изотерм – 0,120 °C

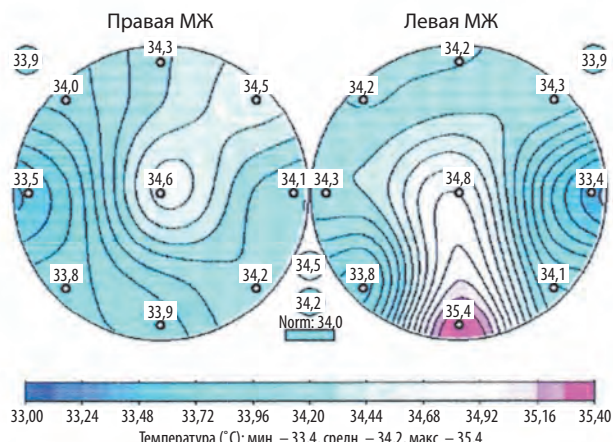
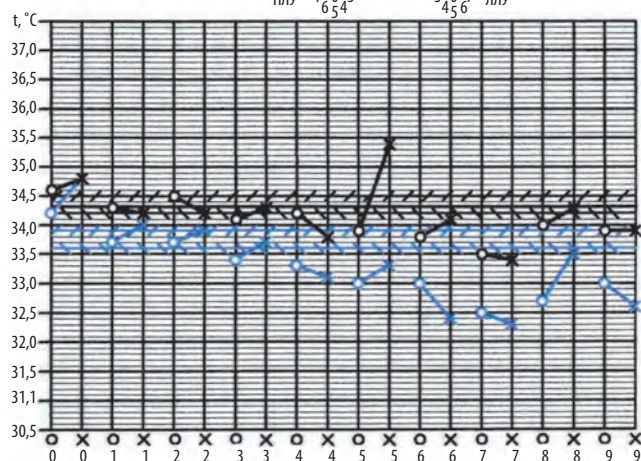


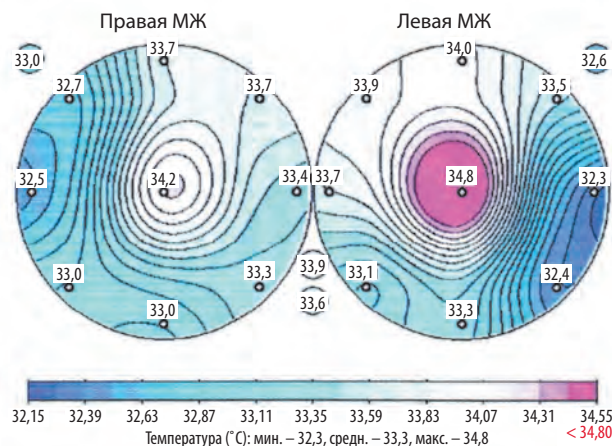
Схема обследования:

○ – правая МЖ 9 ПЛУ 8 1 2 ПМЖ ЛМЖ 3 0 7 9 × – левая МЖ



Поле температур кожи

Шаг изотерм – 0,120 °C



Суммарная термоасимметрия, °C: {R: 0,30; L: 1,80}

Результат экспертной системы: {R: –3,68; L: –0,97}

 $Q_{\max} = 1,9; L_{\max} = 1,8$

Отсутствие рака, P = 90 %

Диагноз: фиброаденома

Рис. 2. На термограмме имеется незначительная термоасимметрия. Результаты диагностической системы: $Q_{\max} = 1,9; L_{\max} = 1,8$. Признаки злокачественного образования с вероятностью 90 % отсутствуют. Возможны доброкачественные изменения. Данные гистологии: фиброаденома

дранте левой молочной железы. Проведена диагностика по предлагаемому способу с использованием метода РТМ. На изображениях (рис. 2), полученных с помощью датчика внутренних температур, определяют среднее значение температуры ткани молочных желез – 34,2 °C, а также максимальную температуру в отдельной зоне – 35,4 °C. Величина превышения этого значения по отношению к среднему составляет 1,2 °C. Дополнительно на изображениях, полученных с помощью кожного датчика, определяют среднее значение температуры – 33,3 °C, максимальное значение температуры в отдельных зонах – 34,0 °C (точка 0 для левой молочной железы). Величина превышения этого значения по отношению к среднему – 0,7 °C. Суммируем полученные значения от 2 датчиков: $Q_{\max} = 1,2 + 0,7 = 1,9$. Определяем максимальные значения разностей температур между отдельными симметричными точками термограмм левой и правой молочных желез для внутреннего и кожного датчиков. Данные величины составляют 1,5 (точка 5) и 0,8 (точка 8) соответственно. Прибавляем к этим величинам соответствующие раз-

ности для этих точек на изображениях другого датчика. Получаем: $1,5 + 0,3 = 1,8; 0,8 + 0,3 = 1,1$. Максимальное значение из приведенных данных: $L_{\max} = 1,8$.

По значениям полученных показателей $Q_{\max} < 2$ и $L_{\max} < 2,8$ диагностируем доброкачественную опухоль с высокой специфичностью. Гистология: фиброаденома.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования пациенток со злокачественными и доброкачественными опухолями молочных желез в 3 медицинских учреждениях показали, что с помощью разработанного метода, основанного на количественных критериях РТМ, возможно проводить дифференциальную диагностику опухолей с высокой специфичностью. Метод является неинвазивным, безвредным, недорогостоящим и позволяет проводить раннюю скрининговую диагностику у пациенток без возрастных и интервальных ограничений.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы. В сб.: Материалы VII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 101–5. [Semiglazov V.F. Screening of the mammary gland cancer. In: Materials of the VII Russian Oncologic Congress. Moscow, 2004. Pp. 101–5. (In Russ.)].
2. Кемени М., Дранов П. Рак молочной железы. М., 1995. С. 123. [Kemeni M., Dranov P. Mammary gland cancer. Moscow, 1995. P. 123. (In Russ.)].
3. Терновой С.К., Абдураимов А.В. Лучевая маммология. М., 2007. С. 17. [Ternovoy S.K., Abduraimov A.V. Radial mammology. Moscow, 2007. P. 17. (In Russ.)].
4. Веснин С.Г. Теоретические основы использования РТМ-метода в маммологии. В сб.: Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. М., 2008. С. 3–6. [Vesnin S.G. Theoretic bases of the use of PTM method in mammology. In: Materials of the V All-Russian scientific and practical conference with international engagement. Moscow, 2008. Pp. 3–6. (In Russ.)].
5. Веснин С.Г., Каплан М.А., Авакян Р.А. Современная микроволновая радиометрия молочных желез. Опухоли женской репродуктивной системы 2008;(3):28–33. [Vesnin S.G., Kaplan M.A., Avakyan R.A. Modern microwave radiometry of mammary glands. Opuholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System 2008;(3):28–33. (In Russ.)].
6. Вайсблат А.В. Радиотермография как метод диагностики в медицине. М., 2003. С. 5–24. [Vaysblat A.V. Radio-termography as method of medical diagnostics. Moscow, 2003. Pp. 5–24. (In Russ.)].
7. Видюков В.И., Мустафин Ч.Н. Способ дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей. Патент № 2532372 от 05.09.2014. [Vidyukov V.I., Mustafin Ch.N. Method of differential diagnostics of benign and malignant tumors. Patent No 2532372 dated 05.09.2014. (In Russ.)].

Оптимизация алгоритма диагностики доброкачественных узловых образований молочной железы

Т.Э. Усманова, Ф.Н. Ильченко, А.С. Филатов, А.В. Кубышкин

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
Россия, 295006, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Контакты: Тамара Эскандеровна Усманова tamila.asp.doc@mail.ru

Изучены результаты обследования 76 больных репродуктивного возраста с доброкачественными узловыми образованиями молочных желез (ДУОМЖ). Определение общего лейкоцитарного антигена CD45 в трепанобиоптатах молочной железы, а также протеиназной активности в гомогенатах солидных образований и в пунктатах кист на дооперационном этапе или в постпункционном периоде позволяет выделить группы больных с ДУОМЖ в зависимости от наличия воспалительной реакции в тканях. В ДУОМЖ с воспалительной реакцией в тканях выявлено повышение уровня неспецифических протеиназ и экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45, что сопровождается ростом пролиферативной активности (Ki-67), уровня белков апоптоза (p53, Bcl-2), рецепторов к эстрогену и пролактину.

Ключевые слова: доброкачественные узловые образования молочных желез, диагностика, неспецифические протеиназы, иммуногистохимия, воспаление

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-32-36

Optimization of a diagnostic algorithm for benign breast nodules

T.E. Usmanova, F.N. Il'chenko, A.S. Filatov, A.V. Kubyshkin

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7 Lenina Boulevard, Simferopol, 295006, Russia

The results of examinations were studied in 76 reproductive-aged patients with benign breast nodules (BBNs). The determination of the leukocyte common antigen CD45 in the trephine biopsy specimens, as well as proteinase activity in the solid tumor homogenates and in the cyst puncture samples in the preoperative stage or the postpuncture period can identify groups of patients with BBNs in relation to a tissue inflammatory response. BBNs with a tissue inflammatory response showed increases in the level of nonspecific proteinases and in the expression of the leukocyte common antigen CD45, which was accompanied enhanced proliferative activity (Ki-67) and elevated levels of apoptosis proteins (p53 and Bcl-2), and estrogen and prolactin receptors.

Key words: benign breast nodules, diagnosis, nonspecific proteinases, immunohistochemistry, inflammation

Введение

В последние годы отмечается рост заболеваемости доброкачественными узловыми образованиями молочных желез (ДУОМЖ) [1, 2], которые составляют 80 % среди выявляемой узловой патологии молочных желез (МЖ) [3].

Проблема выбора оптимальной тактики хирургического лечения ДУОМЖ остается актуальной, так как не до конца решены вопросы дифференцированной уточняющей диагностики [4–7]. Усовершенствование диагностики доброкачественных заболеваний МЖ до настоящего времени в первую очередь было направлено на изучение вопросов этиологии дисгормональных расстройств, патогенетических взаимосвязей с фоновой патологией [8, 9]. Одновременно проводится активный поиск диагностических методик, направленных на изучение факторов и механизмов формирования патологии МЖ на местном уровне

с определением морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли для установления прогностических маркеров рака МЖ [10].

Последнее десятилетие в медицинской науке характеризуется активным изучением патогенеза развития опухолевого процесса на фоне воспаления [11]. Установлено, что воспаление, ассоциированное с опухолевым ростом, может предрасполагать к малигнизации, так как является важным фактором промоции и прогрессии патологии [12, 13]. Однако исследование воспалительной реакции в тканях МЖ во взаимосвязи с экспрессией основных иммуногистохимических (ИГХ) маркеров [14] и показателями протеиназ-ингибиторной системы (ПИС) [15, 16] для оценки ее роли в патогенезе формирования и прогрессии опухоли при ДУОМЖ является недостаточным.

Цель исследования — усовершенствовать алгоритм диагностики ДУОМЖ.

Материалы и методы

Изучены результаты обследования 76 больных репродуктивного возраста (15–49 лет) с ДУОМЖ на базе хирургического отделения Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского») в течение 2006–2013 гг. Средний возраст больных составил $30,50 \pm 0,88$ года. В 38 случаях диагностировали кисты, солидные узловые образования (фиброаденомы, узловые мастопатии) выявлены у 38 пациенток.

В диагностический комплекс обследования больных с узловой патологией МЖ на дооперационном этапе или в постпункционном периоде помимо стандартных методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) МЖ, маммография, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) с цитологическим исследованием) нами были включены: трепанобиопсия; биохимический метод определения компонентов ПИС (эластазоподобная активность (ЭПА), трипсиноподобная активность (ТПА), анти-триптическая активность (АТА), кислотостабильные ингибиторы (КСИ)) в пунктатах кист или гомогенатах тканей трепанобиоптатов; ИГХ-исследование трепанобиоптата (общий лейкоцитарный антиген CD45, апоптотические белки p53 и Bcl-2, индекс пролиферации Ki-67, рецепторы к эстрогену, прогестерону, пролактину).

До проведения хирургического лечения во всех случаях на 5–10-й день менструального цикла выполняли физикальное обследование, а также УЗИ с помощью цифрового ультразвукового сканера экспертного класса Toshiba Xario SSA-660A с линейными датчиками (7,5 и 10,0 МГц). Маммографию проводили в прямой и боковой проекциях на 3–12-й день менструального цикла на маммографе МАММОМАТ 1000 (Siemens, Германия) согласно стандартам маммографического исследования по возрасту женщин.

ТАПБ с последующим цитологическим исследованием аспирированного материала выполнена 38 больным с кистами МЖ. Цитологическое исследование при кистах МЖ было дополнено изучением компонентов ПИС в пунктате для оценки воспалительных изменений. Трепанобиопсия при солидных ДУОМЖ выполнена 38 больным под ультразвуковой навигацией с использованием толстой иглы с помощью аппарата Magnum для забора тканевого материала. Это позволило на дооперационном этапе провести ИГХ-исследование и биохимическое определение компонентов ПИС для изучения особенностей экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза, рецепторов к стероидным гормонам в зависимости от выраженности в тканях МЖ экспрессии маркеров воспаления — общего лейкоцитарного антигена CD45 и уровней ЭПА и ТПА.

Биологическим материалом для исследования компонентов ПИС в солидных ДУОМЖ являлся гомогенат, изготавливаемый из трепанобиоптатов. Исследование неспецифических протеиназ и их ингибиторов проводилось по методикам, разработанным центральной научно-исследовательской лабораторией Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (КФУ им. В.И. Вернадского), в отделе экспериментальной патологической физиологии.

Для выполнения морфологического исследования трепанобиоптатов МЖ в целях обзорной окраски гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. ИГХ-исследование трепанобиоптатов и интраоперационного материала проводили по стандартизированной методике с использованием серийных парафиновых срезов толщиной 4–5 мкм на адгезивных стеклах, покрытых полизином (Menzel-Glaser, Германия), на автостейнере Dako. ИГХ-исследование осуществляли с помощью системы визуализации EnVision™ FLEX+, High pH (Dako Auto-stainer/Autostainer Plus), Code K8024, предназначенной для работы на автостейнере (Dako Autostainer Instruments). Демаскировку антигенов проводили в камере Паскаля в течение 3 мин с нарастающей температурой до 115 °C и последующим постепенным ее снижением.

Все полученные результаты были подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев. Для проверки распределения на нормальность использовали критерий χ^2 и W-критерий Шапиро–Уилка, сравнение центральных тенденций 2 независимых выборок с использованием W-критерия Вилкоксона и сравнение средних 2 независимых выборок по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На основании клинического, ультразвукового и маммографического исследований выделены больные с кистами и солидными ДУОМЖ, которые по результатам цитологического исследования, определения в тканях экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45, уровня неспецифических протеиназ и их ингибиторов были распределены соответственно на группы: кисты с воспалением ($n = 20$) и кисты без воспаления ($n = 18$); солидные ДУОМЖ с воспалением ($n = 23$) и солидные ДУОМЖ без воспаления ($n = 15$).

Результаты изучения патогенетической роли воспаления в кистах МЖ показали, что при его наличии наблюдается резкий рост протеиназной активности — ЭПА до уровня $7,57 \pm 0,46$ мкМ/мл·мин и ТПА до $7,92 \pm 0,51$ мкМ/мл·мин, что на 53,5 и 40,3 % соответственно превышает данные показатели в группе кист МЖ без воспаления ($p < 0,05$). Для уровня АТА, способной ингибировать ТПА, также отмечен достоверный

рост по сравнению с группой без воспалительных изменений — до значения $10,35 \pm 0,55$ мкМ/мл·мин (на 60,8 %; $p < 0,05$), что, вероятно, обусловлено усиленной экссудацией с проникновением сывороточных ингибиторов в полость кисты. Однако для КСИ, выступающих в роли местного потенциала защиты и подавляющих протеиназную активность, в кистах МЖ с воспалительным компонентом было характерно снижение уровня до $1,06 \pm 0,13$ мкМ/мл·мин, что на 12,4 % меньше данного показателя в группе кист без воспаления. Полученные результаты исследования ПИС в кистозном содержимом свидетельствуют о важном патогенетическом значении локальной воспалительной реакции в формировании кист МЖ. Наличие воспаления в кистах МЖ приводит к дисбалансу в ПИС со значительным сдвигом равновесия в ней в сторону протеиназного компонента на фоне снижения активности ингибиторного потенциала, в первую очередь локальных КСИ. Дисбаланс в ПИС способствует прогрессированию метаболических нарушений на клеточном уровне, что приводит к усилению воспалительно-деструктивного процесса в эпителии внутренней выстилки кистозной полости. Прогрессирование воспалительно-деструктивных изменений в эпителии кист МЖ, вероятно, является причиной нарушения целостности защитной капсулы, выполняющей «барьерную» функцию, которое влечет за собой увеличение в размерах кистозных образований. Поэтому можно предположить, что риск малигнизации эпителиальной выстилки кистозного образования и возникновения рецидивных кист МЖ повышается при развитии выраженных пролиферативных изменений на фоне длительного воспалительного процесса.

В случае солидных ДУОМЖ в качестве маркеров воспаления использовали определение уровня экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 и протеиназ (ЭПА, ТПА). Контрольная группа при проведении ИГХ- и биохимического исследований была представлена секционным материалом 10 женщин, умерших от другой патологии. При изучении воспалительной реакции на дооперационном этапе в тканях трепанобиоптатов 38 больных определено, что в ДУОМЖ с воспалением (1-я группа, $n = 23$) наблюдается рост уровня CD45 до значения $134,3 \pm 8,4$ % клеток лимфоидного ряда в исследуемых полях зрения при увеличении микроскопа $\times 200$, что было достоверным по отношению к показателям в тканях трепанобиоптатов ДУОМЖ без воспаления (2-я группа, $n = 15$) — $9,5 \pm 1,5$ % и в группе контроля — $2,0 \pm 0,3$ % CD45⁺-клеток ($p < 0,05$), значения которых были меньше в 14 и 67 раз соответственно (рис. 1). На фоне высокой экспрессии CD45 в 1-й группе наблюдалось параллельное повышение пролиферативной активности эпителия — положительная реакция с Ki-67 была

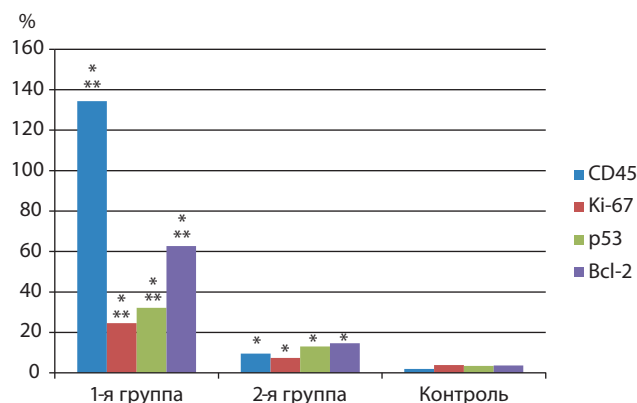


Рис. 1. Уровни экспрессии маркеров пролиферации (Ki-67), апоптоза (p53, Bcl-2), общего лейкоцитарного антигена CD45. Здесь и на рис. 2, 3: * — достоверность различий по отношению к контролю ($p < 0,05$); ** — достоверность различий между группами ($p < 0,05$)

характерна для $24,6 \pm 1,6$ % клеток, что в 3,3 и 6,3 раза соответственно достоверно превышало значение маркера в тканях ДУОМЖ без воспаления и в контроле ($p < 0,05$; см. рис. 1). Такая же динамика касалась апоптотических белков: высокая экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45 сопровождалась ростом уровней маркера апоптоза p53 и антиапоптотического белка Bcl-2 до значений $32,2 \pm 1,9$ % и $62,7 \pm 2,6$ % положительных клеток соответственно, что почти в 10 и 17 раз превышало показатели группы контроля ($3,4 \pm 0,7$ % и $3,7 \pm 0,6$ % положительных клеток), а также в 2,5 и 4,3 раза соответственно было больше уровней экспрессии во 2-й группе ($13,1 \pm 1,5$ % и $14,6 \pm 1,4$ % положительных клеток) ($p < 0,05$; см. рис. 1).

При анализе рецепторов к стероидным гормонам на фоне воспалительной реакции установлено достоверное повышение экспрессии рецепторов к эстрогену до $167,5 \pm 5,4$ балла по отношению к значениям в группе контроля — $90,5 \pm 5,3$ балла и в тканях МЖ без воспаления — $127,6 \pm 5,2$ балла ($p < 0,05$; рис. 2).

Уровень экспрессии рецепторов к прогестерону в 1-й группе составил $68,5 \pm 2,5$ балла, во 2-й группе — $75,6 \pm 3,9$ балла, что было меньше значений группы контроля на 25,4 и 17,7 % соответственно ($p < 0,05$; см. рис. 2).

Для уровня экспрессии рецепторов к пролактину в обеих группах было характерно незначительное достоверное повышение по отношению к показателям группы контроля: при высокой экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 — $108,5 \pm 3,4$ балла, в группе с низким уровнем воспалительной реакции — $97,7 \pm 3,3$ балла ($p < 0,05$; см. рис. 2). Такая динамика изменений основных ИГХ-маркеров пролиферации, апоптоза и уровня рецепторов к стероидным гормонам, которые проходили параллельно и прямо пропорционально повышению уровня экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45, доказывает патогенетическую роль воспаления

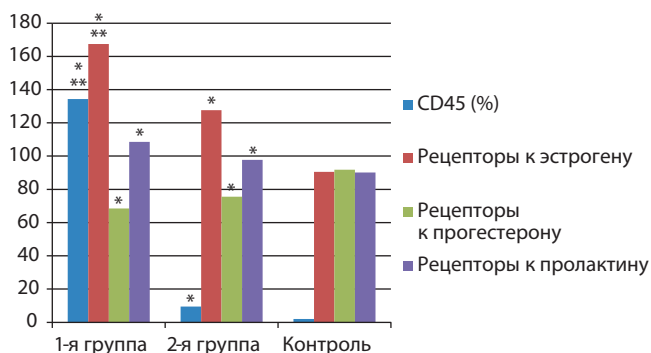


Рис. 2. Уровни экспрессии рецепторов к стероидным гормонам (баллы)

в формировании и прогрессировании патологии при ДУОМЖ.

В гомогенатах трепанобиоптатов ДУОМЖ в 1-й группе также был определен рост ЭПА до уровня $7,72 \pm 0,35$ мкМ/мл·мин, что превышало на 64,2 % уровень указанной протеиназы во 2-й группе – $2,76 \pm 0,37$ мкМ/мл·мин и на 66,3 % в группе контроля – $2,60 \pm 0,29$ мкМ/мл·мин ($p < 0,05$; рис. 3). Уровень ТПА в гомогенатах трепанобиоптатов 1-й группы достиг значения $6,81 \pm 0,39$ мкМ/мл·мин, что на 44,1 % превысило указанную активность во 2-й группе ($3,81 \pm 0,39$ мкМ/мл·мин) и на 70,2 % в группе контроля ($2,03 \pm 0,22$ мкМ/мл·мин) ($p < 0,05$; см. рис. 3).

Повышение протеиназной активности, которое происходило на фоне воспаления, не компенсировалось увеличением ингибиторного потенциала, наоборот, наблюдалось снижение выраженности местного потенциала защиты – КСИ до уровня $3,48 \pm 0,29$ мкМ/мл·мин, что на 35,9 и 70,2 % соответственно было меньше показателя в тканях ДУОМЖ без воспаления – $5,43 \pm 0,43$ мкМ/мл·мин и в группе контроля – $11,68 \pm 0,74$ мкМ/мл·мин ($p < 0,05$; см. рис. 3). При этом уровень АТА в 1-й группе составил $18,88 \pm 0,76$ мкМ/мл·мин, что на 35,1 и 38,9 % соответственно превышало показатели 2-й группы – $12,25 \pm 0,56$ мкМ/мл·мин и группы контроля – $11,54 \pm 0,93$ мкМ/мл·мин (см. рис. 3).

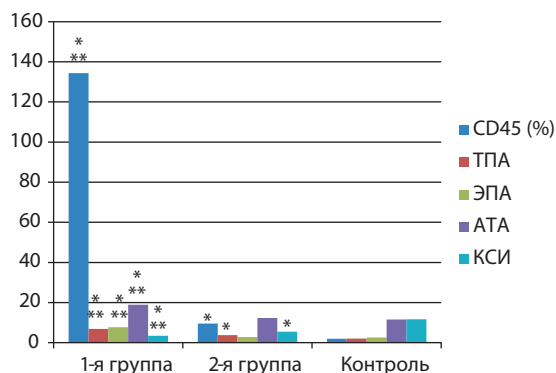


Рис. 3. Уровни неспецифических протеиназ и их ингибиторов (компонентов ПИС) в гомогенатах трепанобиоптатов (мкМ/мл·мин)

Таким образом, при солидных ДУОМЖ на местном уровне, как и в кистах МЖ, происходит нарушение баланса между компонентами ПИС в сторону превалирования протеиназной активности, наиболее ярко выраженное на фоне воспалительной реакции, диагностированной в гомогенатах тканей и пунктатах. При этом наблюдается дефицит местного ингибиторного потенциала (КСИ), который не может подавить протеиназную активность (ЭПА, ТПА) и сдерживать в равновесии ПИС. Протеиназная активность, не сдерживаемая КСИ, приводит к прогрессированию воспалительных изменений в тканях ДУОМЖ, ассоциированных с воспалением, что, в свою очередь, также способствует прогрессивному росту уровня протеиназ и т.д. Уровень насыщенности компонентами ПИС пунктатов и гомогенатов тканей при ДУОМЖ в комплексе можно рассматривать как индикатор выраженности воспаления на местном уровне (маркер воспаления), а также в качестве прогностического признака прогрессирования патологии (деструкция стенки кистозной полости, увеличение кист в размерах), рецидивирования (повторное наполнение полости пунктированной кисты МЖ, рецидив фиброаденомы и узловой мастопатии) и возможной малигнизации.

Учитывая эти факторы, мы предполагаем, что в формировании и прогрессировании ДУОМЖ, помимо дисгормональных нарушений в организме больной в виде преимущественно гиперэстрогении, немаловажную роль играет воспалительный процесс в тканях МЖ, на фоне которого происходит усиление пролиферативных изменений (рост экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и апоптотических белков p53 и Bcl-2) и повышение уровня экспрессии рецепторов к эстрогену и пролактину. В связи с этим можно рассматривать уровень экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 и протеиназную активность в качестве маркеров воспалительной реакции в тканях МЖ и рекомендовать их для определения прогностических критериев риска рецидивирования и возможной малигнизации ДУОМЖ.

На основании вышеизложенного пациентам с кистами МЖ, кроме клинического обследования, УЗИ (до 40 лет), маммографии (старше 40 лет), пункционной биопсии с цитологическим исследованием пунктата, мы рекомендуем проведение исследования компонентов ПИС в пунктате в целях определения выраженности дисбаланса неспецифических протеиназ и их ингибиторов в зависимости от степени интенсивности воспалительной реакции на локальном уровне. При солидных образованиях, помимо клинического, ультразвукового, маммографического исследований и изучения преморбидного фона, считаем целесообразным выполнение трепанобиопсии под контролем ультразвука с дальнейшим морфологическим исследованием, ИГХ-исследованием маркеров

воспаления и определением компонентов ПИС в гомогенате, приготовленном из тканей трепанобиоптата.

Выводы

1. Дополнение диагностического алгоритма исследованием в трепанобиоптате общего лейкоцитарного антигена CD45, а также протеиназной активности в гомогенатах солидных образований и в пунктатах кист МЖ, которые являются маркерами воспалительной реакции на местном уровне, в комплексе с определением индекса пролиферации Ki-67 и белков апоптоза — p53 и Bcl-2 дает возможность на этапе дооперационного обследования больных или в постпункционном периоде выявить ДУОМЖ, ассоциированные с воспалением.

2. При ДУОМЖ с воспалительной реакцией в тканях МЖ имеет место значительный рост экспрессии общего лейкоцитарного антигена CD45 и уровня протеиназной активности, что сопровождается повышением пролиферативной активности (Ki-67), уровня белков апоптоза (p53, Bcl-2), рецепторов к эстрогену и пролактину. Эти изменения достоверны по отношению к показателям маркеров в группе ДУОМЖ без воспаления в тканях и в группе контроля ($p < 0,05$).

3. Выявление ДУОМЖ, ассоциированных с воспалением, может открыть новые возможности в разработке адекватной патогенетической терапии в целях повышения эффективности хирургического лечения этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лукашенко И.М., Андрищенко В.В., Кононенко Н.Г. и др. Клиническое значение экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и маммаглобина при предопухолевой патологии молочных желез в практике хирурга-маммолога. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень 2013;1(1):100–5. [Lukavenko I.M., Andryushchenko V.V., Kononenko N.G. et al. Clinical value of the expression of estrogen, progesterone and mammaglobine receptors at the pre-tumor pathology of mammary glands in the practice of the mammologist surgeon. Zhurnal klinichnikh ta eksperimental'nikh medichnikh doslidzhen' = Journal of Clinical and Experimental Medical Research 2013;1(1):100–5. (In Ukr.)].
2. Андрищенко В.В., Леонов В.В., Язиков О.В. и др. Онкопластичні операції в лікуванні хворих на полікістоз молочних залоз. Харківська хірургічна школа 2012;3(54):39–42. [Andryushchenko V.V., Leonov V.V., Yazikov O.V. et al. Oncoplastic operations in the treatment of patients with the cystic disease of mammary glands. Khar'kivska khirurgichna shkola = Kharkiv Surgical School 2012;3(54):39–42. (In Ukr.)].
3. Зорин Е.А. Малоинвазивные вмешательства при доброкачественных узловых образованиях молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 110 с. [Zorin E.A. Minimally invasive interferences at benign palpable abnormalities of the mammary gland. Thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2008. 110 p. (In Russ.)].
4. Масленникова А.В., Голубятников Г.Ю., Орлова А.Г. и др. Неинвазивный оптический метод оценки кислородного статуса новообразований молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;(1):5–10. [Maslennikova A.V., Golubyatnikov G.Yu., Orlova A.G. et al. Non-invasive optical method of the evaluation of the oxygen status of mammary gland tumors. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of the Female Reproductive System 2010;(1):5–10. (In Russ.)].
5. Дубініна В.Г., Четверіков С.Г., Заволока О.В. та ін. Оптимізація алгоритму діагностики доброякісних вузлових новоутворень молочних залоз. Хірургія України 2013;(4):88–91. [Dubinina V.G., Chetverikov S.G., Zavoloka O.V. et al. Optimization of the algorithm of diagnostics of benign nodular tumors of mammary glands. Khirurgiya Ukraini = Surgery of Ukraine 2013;(4):88–91. (In Ukr.)].
6. Sangma M.B., Panda K., Dasiah S. A clinico-pathological study on benign breast diseases. J Clin Diagn Res 2013;7(3):503–6.
7. Zavoloka A.V. Benign breast tumors diagnosis: recent advances. J Health Sci 2013;3(10):665–74.
8. Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями. Акушерство, гинекология и репродукция 2010;4(2):28–32. [Ovsyannikova T.V. Possibilities for the therapy of dishormonal pathologies of mammary glands at women with gynecologic diseases. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction 2010;4(2):28–32. (In Russ.)].
9. Тагиева Т.Т. Доброкачественные узловые образования молочных желез у женщин репродуктивного возраста. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2007;18(4):54–9. [Tagieva T.T. Benign nodular tumors of mammary glands at women of reproductive age. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin RCRC of RAMS 2007;18(4):54–9. (In Russ.)].
10. Боженко В.К., Кудинова Е.А., Мельникова Н.В. и др. Анализ пролиферативной активности и апоптоза при гиперпластических процессах молочной железы. Вестник РНЦПР 2010;10. [Bozhenko V.K., Kudina E.A., Mel'nikova N.V. et al. Analysis of the proliferative activity and apoptosis at hyperplastic processes of the mammary gland. Vestnik RNCRR = Herald of RNCCR 2010;10. (In Russ.)].
11. Yu H., Kortylewski M., Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumor microenvironment. Nat Rev Immunol 2007;7(1):41–51.
12. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature 2008;454(7203):436–44.
13. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. Curr Opin Genet Dev 2010;20(1):65–71.
14. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, Ki-67 в молочной железе в норме, при раке и доброкачественных опухолях. Дальневосточный медицинский журнал 2011;(1):34–7. [Shaykina A.S., Ryzhavskiy B.Ya., Bekov S.V. Immune histochemical analysis of estrogens and progesterone, Ki-67 in the mammary gland in health, at cancer and at benign tumors. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal 2011;(1):34–7. (In Russ.)].
15. Березов Т.Т., Чернов Н.Н., Штиль А.А. и др. Матриксные протеиназы и их тканевые ингибиторы при раке молочной железы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии 2011;(12):37–44. [Berezov T.T., Chernov N.N., Shtil' A.A. et al. Matrix proteinase and its tissue inhibitors at the mammary gland cancer. Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii = Issues of the Biologic, Medical and Pharmaceutical Chemistry 2011;(12):37–44. (In Russ.)].
16. Eiseler T., Döppler H., Yan I.K. et al. Protein kinase D1 regulates matrix metalloproteinase expression and inhibits breast cancer cell invasion. Breast Cancer Res 2009;11(1):R13.

Лечение патологической секреции молочных желез

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

¹МАУ «Городская клиническая больница №40»; Россия, 620146, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189;

²кафедра онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620905, Екатеринбург, ул. Соболева, 29

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Патогенез серозных выделений из сосков молочных желез сложен и включает следующие компоненты: гормональный дисбаланс как фон, стимулирующий повышенную секрецию в протоках серозного содержимого; резорбцию жидкой составляющей секрета, приводящую к местным патологическим гормональным эффектам; резорбцию белкового содержимого; аутоиммунные реакции выводных протоков с последующим развитием в них пролиферативных процессов.

При неблагоприятных условиях происходит инфицирование из внешнего или внутреннего источника микроорганизмов. Наличие жидкости в протоках, связь протоковой системы молочных желез с внешней средой представляют собой «открытые ворота» для инфицирования протокового содержимого молочных желез. Это создает предпосылки для развития пролиферативных процессов на первом этапе воспалительного генеза.

Применение у 194 женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез различных комбинаций ферментов, глюкокортикоидов, гестагенов, агонистов гонадолиберина и других подавляющих пролиферацию препаратов способствовало прекращению патологической секреции и профилактике предшествующих раку изменений в стенках протоков и перидуктальной ткани молочной железы на различных этапах болезни.

Ключевые слова: синдром патологической секреции молочных желез, гормональный спектр, бактериальный титр, клеточный состав содержимого протоков, показатели гуморального и клеточного иммунитета, состояние перидуктальной ткани, патогенетическое лечение патологической секреции, профилактика внутрипротоковой пролиферации и рака молочной железы

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-37-45

Therapy of pathology secretory disease of the breast

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

¹City Clinical Hospital No 40; 189 Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620146, Russia;

²Department of Oncology and Medical Radiology, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Soboleva St., Ekaterinburg, 620905, Russia

Pathogenesis of serous discharge from the nipples of the breast is complex and includes the following components: hormonal imbalance as a backdrop, stimulating increased secretion in the ducts of serous content, resorption of the liquid component of a secret, resulting in local pathological effects of protein resorption, hormone content, autoimmune reactions ductless with subsequent development of proliferative processes in them.

Under adverse conditions, infection occurs from an external or internal source of microorganisms. The presence of fluid in the ducts, mammary system ductal communication with the external environment, is an “open gate” for content ductal infection of the mammary glands. This creates the prerequisites for the development of proliferative processes in the first phase of the inflammatory origin.

Application of 194 women with serous secretions from the nipples of the breast combined combinations of enzymes, glucocorticoids, progestogens, gonadolibersins and other agonists, suppress the proliferation of drugs that helped to put an end to abnormal secretion and prevent changes in the walls of the ducts and periductal breast tissue at different stages of disease.

Key words: syndrome of pathological secretion of the mammary glands, hormonal spectrum, bacterial titer, cellular composition content of ducts, indicators of humoral and cellular immunity, state of periductal tissue, pathogenetic treatment of pathological secretions, prevention of inraductal proliferation and breast cancer

Введение

Среди всех вариантов патологических выделений из сосков молочных желез наиболее частыми являются серозные, составляющие 45,5 %. Их патогенез в настоящее время не ясен, и нет единого мнения о лечебной тактике по отношению к ним. Между тем частота

выявляемых цитологически пролиферативных процессов в эпителии протоков составляет 20 %. В литературе есть мнения, что многие другие варианты патологических выделений из протоков молочных желез, в том числе и наиболее онкологически опасные — кровянистые, начинаются с серозных [1]. Есть сведения

о случаях, когда рак при их наличии уже имелся [2]. Кроме того, у женщин такие выделения вызывают серьезный дискомфорт и тревогу. Все это указывает на необходимость их изучения.

Цель нашего исследования заключалась в изучении патогенеза патологической серозной секреции молочных желез и предложении адекватной врачебной тактики по отношению к ней.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились амбулаторные карты и истории болезни 194 женщин, лечившихся и наблюдавшихся по поводу патологической серозной секреции молочных желез в Городском маммологическом центре г. Екатеринбурга. Исследовали выделения на предмет содержания в них гормонов, их цитологии, бактериальной флоры, периферическую кровь на содержание гормонов, проводили иммунологические тесты. В соответствии с вариантами установленного патогенеза изучали результаты различных видов лечения.

Результаты и обсуждение

В литературных источниках описано появление серозных выделений из сосков у женщин, перенесших аборт или применяющих внутриматочные спирали в целях контрацепции [3].

Мы же решили изучить предшествующие появлению серозных выделений из сосков состояния или заболевания молочных желез, влияющие на состояние их протоков, более детально и для этого разработали анкеты для 136 пациенток. У 122 из них при детальном опросе такие заболевания и состояния, перенесенные в прошлом, были установлены. Их мы проанализировали, разделив пациенток на 4 группы в зависимости от возраста и репродуктивного статуса: нерожавшие (35–55 лет), рожавшие (35–45 лет и 46–60 лет) и перенесшие аборт в течение года до начала исследования (табл. 1).

Как видно из табл. 1, среди рожавших женщин репродуктивного возраста наибольший удельный вес в структуре перенесенной патологии имели лактационный мастит и лактостаз. Последний чаще отмечался в анамнезе у рожавших пациенток, находящихся в пострепродуктивном возрасте. Но наиболее частой перенесенной патологией у них был нелактационный мастит. С такой же частотой встречался в анамнезе нелактационный мастит у перенесших аборт и нерожавших женщин. Лактостаз отмечали в анамнезе 1/4 рожавших женщин репродуктивного и 1/3 пострепродуктивного возраста, значительно реже — перенесшие аборт.

Стимуляция лактации встречалась в анамнезе относительно редко и только среди рожавших женщин. Обращает на себя внимание значительная частота перенесенных в прошлом травм молочных желез у нерожавших и перенесших аборт, связанных, как правило, с разрезами при гнойных маститах.

Выявленная в анамнезе у наших пациенток высокая частота воспалительных процессов побудила нас изучить титры бактериальной инфекции в их серозных выделениях (табл. 2). Их мы оценивали по количеству колоний микробов, выросших на питательной среде тампона.

Как видно из табл. 2, во всех группах женщин почти у половины, а среди перенесших аборты — у 2/3 в серозном секрете желез бактериальной инфекции не было, и у 1/4–1/5 она выявлялась в количествах, не имеющих болезнетворного значения. Таким образом, в большинстве случаев патогенетической роли инфекции в происхождении серозных выделений не прослеживается.

Известно, что эпителий протоков, как и долек молочных желез, является мишенью многих гормонов. Поэтому у женщин с серозными выделениями из сосков мы решили изучить содержание в крови и в секрете молочных желез различных гормонов, в частности эстрадиола, прогестерона, пролактина, фолликулости-

Таблица 1. Перенесенные в прошлом патологии молочных желез у женщин с серозными выделениями из сосков

Патология	Нерожавшие пациентки, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Пациентки, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
Лактационный мастит	0 (0)	15 (28,8)	5 (11,6)	1 (6,6)
Нелактационный мастит	5 (41,7)	6 (11,5)	17 (39,5)	6 (40,0)
Лактостаз	0 (0)	14 (26,9)	15 (34,9)	2 (13,3)
Стимуляция лактации	0 (0)	8 (15,4)	4 (9,3)	0 (0)
Травма	7 (58,3)	9 (17,3)	2 (4,6)	6 (40,0)
Всего	12 (100)	52 (100)	43 (100)	15 (100)

Таблица 2. Степень бактериальной инфицированности серозных выделений из сосков

Степень бактериального титра в серозных выделениях	Нерожавшие пациентки в возрасте 35–55 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Пациентки, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
Высокий титр	10 (27,0)	13 (30,2)	9 (33,3)	1 (6,7)
Низкий титр	9 (24,3)	6 (13,9)	7 (25,9)	3 (20,0)
Нет инфекции	18 (48,8)	24 (55,8)	11 (40,7)	11 (73,3)
Всего	37 (100)	43 (100)	27 (100)	15 (100)

мулирующего гормона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), тестостерона, тиреотропного гормона и кортизола. Гормональные исследования проводили с использованием стандартных наборов реактивов системы «Амерлайт», на аппарате MULTISCAN LABSISTEM (Финляндия) по стандартным наборам реактивов DPG (Германия). Содержание гормонов оценивали путем сопоставления со стандартом, характеризующим состояние нормы, прилагаемым к диагностическим наборам.

Как видно из табл. 3, содержание исследованных гормонов в сыворотке крови у больных с серозными выделениями из сосков было в пределах допустимых колебаний. Лишь уровень прогестерона оказался чуть ниже нормы, хотя это различие статистически недостоверно. В протоковом секрете по сравнению с плазмой крови отмечено значительно более высокое (в 10 раз) содержание прогестерона, в 6 раз меньшее — ЛГ и в 2,6 раза меньшее — эстрадиола. Менее значимым было преобладание тестостерона и кортизола в протоковом секрете по сравнению с плазмой крови. При статистической обработке оно оказалось недостоверным ($p > 0,05$).

На практике при серозных выделениях из сосков нам в 1/3 случаев удавалось достичь положительного

эффекта от антипролактинемических препаратов (парлодел, достинекс). И мы надеялись получить лабораторное подтверждение наличия гиперпролактинемии в этих случаях. Но, как видно из табл. 3, пролактин и в крови, и в протоковой жидкости у наших пациенток колебался в пределах нормы.

О чем могут говорить полученные соотношения содержания гормонов в крови и протоковой жидкости? Само их наличие объясняется пассивной фильтрацией гормонов из крови в серозный секрет. А различия в концентрациях — захватом или незахватом различных гормонов перидуктальными тканями. Следовательно, полученные данные косвенно указывают на то, что при патологической серозной секреции молочных желез их паренхима захватывает ЛГ и эстрогены и не захватывает прогестерон.

Далее мы решили поискать признаки гормональных воздействий на молочные железы при серозных выделениях из сосков в цитологической картине секрета и в пунктатах перидуктальных тканей. Как видно из табл. 4, указывающие на гормональные воздействия элементы, т.е. апокриновый эпителий, клетки типа молозивных телец, обнаруживались в серозных выделениях преимущественно у молодых пациенток (35–45 лет) и женщин, перенесших аборт. Характер

Таблица 3. Содержание гормонов в сыворотке крови и серозном секрете молочных желез

Гормон	Нормальные показатели	Содержание в сыворотке крови, М ± m	Содержание в секрете протоков, М ± m
Тиреотропный, мМЕ/л	0,2–2,9	2,9 ± 2,5	1,66 ± 0,8
Фолликулостимулирующий, мМЕ/л	0,5–7,5	5,6 ± 2,06	5,6 ± 2,89
ЛГ, мМЕ/л	0,6–8,0	6,85 ± 1,02	1,26 ± 0,6
Прогестерон, нмоль/л	25,0–106,0	20,09 ± 15,9	235,14 ± 128,8
Эстрадиол, пмоль/л	200,0–1200,0	502,7 ± 320,18	194,36 ± 153,8
Пролактин, мМЕ/л	80,0–700,0	284,13 ± 115,08	310,53 ± 280,5
Тестостерон, нмоль/л	0–3,2	2,43 ± 0,74	5,26 ± 2,24
Кортизол, нмоль/л	150,0–700,0	556,1 ± 119	617,87 ± 492,7

Таблица 4. Клеточный состав серозных выделений из сосков молочных желез

Результаты цитологического анализа	Нерожавшие пациентки, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Пациентки, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
Плоский эпителий	6 (40,0)	4 (15,4)	8 (34,8)	3 (16,6)
Бесструктурные массы без клеточных элементов	9 (60,0)	7 (26,9)	9 (39,1)	0 (0)
Апокриновый эпителий	0 (0)	6 (23,1)	4 (17,4)	10 (55,5)
Клетки типа молозивных телец	0 (0)	9 (34,6)	2 (8,7)	5 (27,8)
Всего	15 (100)	26 (100)	23 (100)	18 (100)

и количество этих клеток указывают на их связь со стимуляторами лактации. У нерожавших женщин и рожавших, находящихся в возрасте 46–60 лет, цитологическая картина представлена заметным количеством клеток плоского эпителия и бесструктурных масс.

Цитологическое исследование перидуктальной ткани молочных желез с патологической серозной секрецией показало (табл. 5), что у рожавших женщин она была представлена фиброаденоматозом (86,6 %), главным образом — с преобладанием железистого компонента. У молодых рожавших и перенесших аборт пациенток фиброаденоматоз встречался несколько реже (55,0 и 66,6 % соответственно) и при этом преимущественно с преобладанием фиброза. В этих ситуациях просматривается выраженный в разной степени, но очевидный эффект эстрогенов. В возрасте 46–60 лет у рожавших женщин их эффект заметно меньше — фиброаденоматоз отмечен суммарно у 30,4 %, и проявлялся он главным образом фиброзом. В этой группе наблюдалась наибольшая частота инволютивного фона (39,1 %).

В 3 группах пациенток (исключая нерожавших) в 1/3 случаев выявлены элементы лимфоидной ин-

фильтрации стромы, что позволяет усмотреть в перидуктальных тканях при серозных выделениях из сосков аутоиммунные эффекты.

В связи с тем, что в серозных выделениях женщин 3 групп были найдены клетки, имеющие отношение к стимуляторам лактации, мы решили изучить содержание в крови пациенток одного из аналогов пролактина — плацентарного лактогена (ПЛ). ПЛ представляет собой полипептидный (белковый) гормон, известный также как хорионический, или плацентарный, соматомаммотропин. Считается, что ему принадлежит существенная роль в развитии молочных желез. ПЛ усиливает выработку прогестерона, содержание которого оказалось высоким в протоковой жидкости. Он стимулирует развитие молочных желез, обладает лактогенным действием и проявляет иммуносупрессивный эффект, важный для нормального развития беременности.

Исследование содержания ПЛ в крови при серозных выделениях из сосков молочных желез мы провели у 2 групп женщин: в доклимактерическом (≤ 45 лет) и преимущественно постклимактерическом (> 45 лет)

Таблица 5. Цитологическая картина фоновой ткани перидуктального пространства

Вариант фоновой перидуктальной ткани	Нерожавшие пациентки, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 35–45 лет, n (%)	Рожавшие пациентки в возрасте 46–60 лет, n (%)	Пациентки, перенесшие аборт в течение года до начала исследования, n (%)
Фиброаденоматоз с преобладанием аденоматоза	11 (73,3)	5 (19,2)	2 (8,7)	5 (27,7)
Фиброаденоматоз с преобладанием фиброза	2 (13,3)	9 (34,8)	5 (21,7)	7 (38,9)
Жировая инволюция	2 (13,3)	2 (7,7)	9 (39,1)	0 (0)
Лимфоидная инфильтрация стромы	0 (0)	10 (38,5)	7 (30,4)	6 (33,3)
Всего	15 (100)	26 (100)	23 (100)	18 (100)

Таблица 6. Содержание ПЛ в крови у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез

Возраст, лет	Число пациенток	Содержание ПЛ в крови, мг/л
≤ 45	27	0,044–0,59
> 45	35	0,01–0,068

возрасте (табл. 6). В крови у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез был обнаружен ПЛ. В возрастной группе ≤ 45 лет его содержание было большим, в группе > 45 лет — меньшим, но у пациенток обеих групп ПЛ присутствовал в количествах, соответствующих ранним срокам беременности, каковой в действительности у них не было.

Чем же могло быть вызвано появление ПЛ в крови у женщин вне состояния беременности? Предполагая, что его источником может являться пролиферирующий эндо- и миометрий, мы опросили пациенток с патологической серозной секрецией молочных желез на предмет такой патологии и провели их гинекологическое обследование.

Оказалось, что у 29,0 % женщин имелась фибромиома матки, у 20,9 % — гиперплазия эндометрия или полипоз, еще у 20,9 % — эндометриоз (табл. 7). Шесть (9,7 %) женщин незадолго до обследования (в течение 6 мес и менее) перенесли медицинский аборт. У 12 пациенток появление серозных выделений совпало с установкой внутриматочных спиралей в целях контрацепции, влияние которых на выброс гипофизарного пролактина описано в литературе [3]. После хирургического устранения этих состояний ПЛ в крови исчезал. Не обнаруживался он и при изначальном отсутствии пролиферативных процессов в эндо- и миометрии. Поэтому на них мы в последующем и попытались воздействовать в ходе лечения патологической серозной секреции.

В цитологической картине перидуктальных тканей мы в 1/3 случаев выявили элементы, характеризующие возможность наличия при этой патологии аутоиммунных реакций, в частности лимфоидную инфильтрацию стромы. Поэтому было решено изучить при серозных выделениях из сосков молочных желез некоторые функции иммунитета. Логика такого поиска определялась и тем, что установленные в анамнезе лактационные и нелактационные маститы, лактостаз, травмы

молочных желез вполне могли обусловить зафиксировавшиеся нарушения иммунитета, с которыми и могли быть связаны экссудативные процессы в протоках. Иммунологические тесты проведены у 35 женщин: 17 с диффузной формой мастопатии и 18 с серозными выделениями из сосков молочных желез. У них мы определяли в периферической крови содержание α- и γ-интерферонов, интерлейкинов (ИЛ) -4 и -6, иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G (методом радикальной иммунодиффузии по Манчини) и процент субпопуляций лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD19 (с помощью моноклональных антител и проточного цитофлуориметра фирмы Becton Dickinson (США)). Кроме того, исследовали активность фагоцитоза по поглощению лейкоцитами *in vitro* нитросинего тетразолия (НСТ), как спонтанно, так и после стимуляции их пирогеналом (НСТ-тест). При этом учитывали абсолютное количество клеток, поглотивших НСТ, в 1 мл периферической крови.

Проведенное нами исследование показало, что значения всех показателей гуморального и клеточного иммунитета, кроме результата НСТ-теста, получились в референсных границах (табл. 8). Значения НСТ-теста, как спонтанного, так и стимулированного, при мастопатиях и серозно-секреторной болезни были существенно (и достоверно) выше нормальных. И это указывает на возможность развития аутоиммунных реакций на фоне этих патологий при определенных условиях, к примеру, в случае контакта лейкоцитов с белками, находящимися вне кровяного русла.

Лечение серозно-секреторной болезни молочных желез, не осложненной ответом на бактериальную флору. Среди наших больных в 70–75 % случаев бактериальная флора в серозном секрете молочных желез отсутствовала или имелась в низком титре, который не вызывал воспалительного ответа. Выбор варианта лечения такой серозно-секреторной болезни нами индивидуализировался в зависимости от сформировавшихся в результате обследования представлений о преобладающем компоненте ее патогенеза. В 1-й группе больных ($n = 72$) таким компонентом мы сочли пролиферативные процессы в эндо- и миометрии, которые способствовали появлению в крови ПЛ. Во 2-й группе ($n = 96$) у части пациенток по анамнестическим данным, физикальной оценке состояния молочных желез (тонус, явления мастодинии), маммографической или ультразвуковой структуре мы сочли таким

Таблица 7. Состояние матки у пациенток с серозными выделениями из сосков молочных желез

Общее число пациенток, n (%)	Миома матки, n (%)	Гиперплазия эндометрия (полипоз), n (%)	Эндометриоз, n (%)	Аборт, n (%)	Внутриматочная спираль, n (%)
62 (100)	18 (29,0)	13 (20,9)	13 (20,9)	6 (9,7)	12 (19,3)

Таблица 8. Показатели гуморального и клеточного иммунитета у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез

Показатель	Серозные выделения	Диффузная форма мастопатии	Референсные значения
CD3, %	59 ± 8	57 ± 9	61–85
CD4, %	30 ± 6	32 ± 3	35–55
CD8, %	15 ± 6	17 ± 4	19–35
CD19, %	16 ± 4	8 ± 9	7–17
CD4/CD8, усл. ед.	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4	1,8–2,2
IgA, г/л	1,8 ± 1,0	1,7 ± 2,0	0,85–5,00
IgM, г/л	0,7 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,7–3,7
IgG, г/л	9,2 ± 1,5	8,9 ± 2,5	9–20
Интерферон α, Ед/мл	68 ± 34	60 ± 21	64–256
Интерферон γ, Ед/мл	16 ± 28	15 ± 35	16–64
ИЛ-4, пкг/мл	201 ± 89	195 ± 45	201,7 ± 96,74
ИЛ-6, пкг/мл	4,1 ± 1,5	3,9 ± 1,2	≤ 5,9
CD16 (NK), %	15 ± 6	14 ± 5	9–21
НСТ-тест спонтанный, нм	592,0 ± 210,8	569,1 ± 223,4	179,7 ± 252,9
НСТ-тест стимулированный, нм	655,1 ± 212,1	678,2 ± 234,3	339,4 ± 179,4

компонентом дисбаланс ответа на маммотропные гормоны; у другой части, при клиническом отсутствии гормональных эффектов (инволютивные железы), — нарушения реабсорбции физиологических количеств секрета в связи с фиброзом стенок протоков, развившимся в результате аутоиммунноагрессии к содержащемуся в нем белку.

Больные 1-й группы получали при наличии показаний по гинекологической патологии хирургическое или комбинированное лечение, а при отсутствии показаний к операциям — гормональное, антигормональное общее или антииммунное и фибролитическое местное на молочные железы. Во 2-й группе проводили только консервативную терапию — гормональную, антигормональную или локальную антииммунными и фибролитическими препаратами.

Результаты лечения оценивали по динамике клинической картины (выделений из сосков, проявлений мастодинии), изменениям ультразвуковых сканогамм, маммограмм, морфологии, гормонального и иммунного статуса. Группу сравнения ($n = 24$) составили женщины с серозными выделениями из сосков молочных желез, по различным причинам не получавшие патогенетического лечения.

В лечении использовали следующие препараты: агонисты гонадолиберина — даназол по 200 мг 1 раз в день в течение 3 мес; гестагены — дюфастон, норколут — в монорежиме, по 10 мг 2 раза в день с 16-го

по 26-й день цикла; индинол форто — по 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 мес. Комбинации лидазы с глюкокортикоидами использовали в виде мазевых аппликаций на кожу молочных желез 2 раза в день в течение 3–6 мес с 3-месячным перерывом. Предпочтение из антигормональных препаратов было отдано индинолу и даназолу по тем причинам, что первый обуславливает снижающий пролиферацию метаболизм эстрогена, а второй — мягкий гонадотропин-рилизинг-подобный эффект. Мягкость эффекта была нам важна потому, что при серозных выделениях в крови, как было показано в табл. 3, содержание эстрогенов не превышало нормы, а в самом секрете было даже ниже их концентраций в крови.

Как видно из табл. 9, у женщин с патологической серозной секрецией молочных желез, протекающей на фоне пролиферативных процессов в эндо- и миометрии, ближайшие (через 3 и 6 мес после проведенного лечения) результаты, заключающиеся в подавлении серозных выделений, были высокими (100 %) при большинстве вариантов терапии. Существенно меньшими они оказались в 3 группах: после консервативного лечения даназолом, гестагенами и после местного лечения лидазой с гидрокортизоном (40–50 %). Через 12 мес в этих группах результаты снизились еще больше — до 20–40 %. К этому сроку наиболее высокими и стабильными оказались результаты комбинации хирургического лечения патологии эндо-

Таблица 9. Подавление серозной секреции молочных желез у женщин с наличием патологии гениталий и обнаружением в сыворотке крови ПЛ

Лечение	Число пациенток	Отсутствие выделений после лечения, n (%)		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Хирургическое лечение патологии эндо- и миометрия	12	12 (100)	11 (91,7)	7 (58,3)
Хирургическое лечение в комбинации с гестагенами	11	11 (100)	10 (90,9)	6 (54,5)
Хирургическое лечение в комбинации с даназолом	12	12 (100)	12 (100)	11 (91,7)
Даназол	6	3 (50,0)	3 (50,0)	2 (33,3)
Гестагены	5	3 (60,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Индинол форто	8	8 (100)	8 (100)	4 (50,0)
Лидаза с гидрокортизоном на железы	5	3 (60,0)	4 (80,0)	2 (40,0)
Лидаза с гидрокортизоном на железы и гестагены внутрь	6	6 (100)	6 (100)	5 (83,3)
Лидаза с гидрокортизоном на железы и индинол форто внутрь	7	7 (100)	7 (100)	6 (85,7)
Всего	72	65 (90,2)	63 (87,5)	44 (61,1)

и миометрия и приема даназола. Чисто хирургическое лечение обеспечило стабильный результат чуть более чем у половины больных. Добавление к нему гестагенов не улучшило эффект. Обращает на себя внимание повышение результатов и их стойкость при добавлении комбинации лидазы с гидрокортизоном местно к слабо проявившим себя назначениям индинола и гестагенов. Сама же эта комбинация без индинола и гестагенов, как уже говорилось, проявила себя тоже слабо.

Полученные результаты указывают на то, что, во-первых, хирургическое удаление источника ПЛ (пролиферативных процессов в эндо- и миометрии) не всегда оказывается полным, а во-вторых, только местное лечение нарушений резорбции секрета протоков при наличии в крови ПЛ является недостаточным. То есть для подавления патологической серозной секреции молочных желез в условиях наличия ПЛ в крови хирургическое лечение пролиферативных процессов в эндо- и миометрии должно дополняться назначением гормональных (гестагены) или антигормональных (даназол, индинол) препаратов. А в условиях, когда оперативные вмешательства не показаны, местное лечение должно дополняться коррекцией общего гормонального статуса.

Как видно из табл. 10, при лечении патологической серозной секреции молочных желез у женщин без дисгормональной гинекологической патологии консервативная антигормональная и локальная антииммунная и фибролитическая терапия через 3 и 6 мес дают почти одинаковый высокий положительный ре-

зультат. Через 12 мес наилучшим он оказался при применении комбинации лидазы, глюкокортикоидов и индинола форто (95,0 %). Хорошие результаты получены при монотерапии даназолом (71,4 %) и индинолом форто (82,3 %). Однако следует отметить, что широкое применение даназола для подавления патологической серозной секреции нежелательно женщинам в молодом и репродуктивном возрасте, так как у них чаще проявляются побочные эффекты, заключающиеся в невротических реакциях, нарушениях менструального цикла, увеличении массы тела, иногда отеках. Наименее эффективным оказалось использование гестагенов в режиме монотерапии (33,3 %). Результат улучшался в 2 раза при добавлении наружного лечения аппликациями лидазы с гидрокортизоном. И если сравнивать результаты лечения только лидазой с гидрокортизоном и этих же аппликаций с добавлением гестагенов внутрь, то видно, что гестагены не увеличивают эффективность аппликаций. Добавление же к ним индинола форто увеличивает эффективность каждого из компонентов комбинации на 13–29 %. Полученные результаты указывают на то, что в патогенезе патологической серозной секреции у женщин без дисгормональных заболеваний гениталий участвуют и гормональный, и аутоиммунный факторы. При этом гормональный фактор заключается не в дефиците прогестинов, а в избыточном эффекте эстрогенов на протоки молочных желез.

Далее мы решили сопоставить результаты наблюдений за женщинами, получавшими и не получавшими

Таблица 10. Подавление серозных выделений из сосков молочных желез у женщин без гинекологической патологии

Лечение	Число пациенток	Отсутствие выделений после лечения, n (%)		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Гестагены	15	15 (100)	15 (100)	5 (33,3)
Даназол	7	7 (100)	7 (100)	5 (71,4)
Индинол форто	17	17 (100)	15 (88,2)	14 (82,3)
Лидаза с гидрокортизоном	24	20 (83,3)	19 (79,2)	16 (66,7)
Комбинация лидазы с гидрокортизоном и гестагены	15	15 (100)	12 (80,0)	10 (66,7)
Комбинация лидазы с гидрокортизоном и индинолом форто	20	20 (100)	20 (100)	19 (95,0)
Всего	98	94 (95,9)	88 (89,8)	69 (70,4)

ми лечение по поводу патологической серозной секреции молочных желез. Как видно из табл. 11, выделения могут прекращаться и спонтанно. В большинстве случаев это происходит в первые 3–6 мес после обращения. Если же они длятся 12 мес и более, то такая возможность снижается до 20,8 %. Это в 3 раза меньше, чем после лечения серозной секреции у женщин с дисгормональной гинекологической патологией, и в 3,5 раза меньше, чем у лечившихся без гинекологических заболеваний, но все же имеет место практически у каждой 5-й женщины.

Лечение серозно-секреторной болезни молочных желез, осложненной воспалительным ответом на бактериальную флору. Как уже говорилось, у 25–30 % женщин в серозном секрете молочных желез обнаруживался высокий титр бактериальной флоры, а в цитологической картине — значительное количество клеток воспаления (лейкоциты, макрофаги). Клинически воспалительный ответ характеризовался умеренными болями в области ареолы. Непринятие лечебных мер в этих случаях неизбежно приводит к переходу серозного характера выделений в гной-

видный с образованием очагов пролиферации эпителия протоков и папиллярных структур, — а это уже ситуации высокого риска рака.

Мы опробовали несколько вариантов терапии патологической серозной секреции молочных желез, осложненной воспалительным ответом на бактериальную флору: чисто антибактериальное лечение (цифран 0,5 г внутрь 2 раза в сутки на протяжении 7–10 дней), антибактериальное с местным иммуносупрессивным и фибролитическим (цифран внутрь, лидаза и гидрокортизон на кожу молочных желез) и антибактериальное с антипролиферативным и гормонокорректирующим (цифран и индинол форто внутрь). Индинол форто в последней схеме принимался на протяжении 3–6 мес.

Как видно из табл. 12, в первые 3 мес все схемы лечения оказались одинаково высокоэффективными. Но через 6 мес антибактериальная терапия в монорежиме на 2/3 себя исчерпала. В комбинации с лидазой и гидрокортизоном она еще продолжала оставаться достаточно эффективной (87,5 %). Но наиболее стабильным результат был при применении антибактериальной терапии с индинолом форто.

Таблица 11. Прекращение патологической серозной секреции молочных желез у женщин, получавших и не получавших лечение

Группа	Число пациенток	Отсутствие выделений после лечения, n (%)		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Леченные без экстрамаммарной патологии	98	94 (95,9)	88 (89,8)	69 (70,4)
Леченные с наличием ПЛ	72	65 (90,2)	63 (87,5)	44 (61,1)
Нелечившиеся (контрольная группа)	24	14 (58,3)	15 (62,5)	5 (20,8)
Всего	194	173 (89,2)	166 (85,6)	118 (60,8)

Таблица 12. Результаты лечения женщин с серозными выделениями из молочных желез, осложненными воспалительным ответом на инфекцию

Лечение	Число пациенток	Отсутствие выделений после лечения, n (%)		
		через 3 мес	через 6 мес	через 12 мес
Антибактериальная терапия внутрь	15	15 (100)	5 (33,3)	5 (33,3)
Антибактериальная терапия внутрь с лидазой и гидрокортизоном местно	24	24 (100)	21 (87,5)	16 (66,7)
Антибактериальная терапия и индинол форто внутрь	25	25 (100)	23 (92,0)	20 (80,0)
Всего	64	64 (100)	49 (76,6)	41 (64,1)

Если сопоставить эти результаты с полученными при лечении не осложненных ответом на инфекцию форм серозной секреции, то станет очевидно, что антибактериальный компонент реализовывался в самое ближайшее от начала его использования время. А с устранением воспалительного ответа подавление серозной секреции осуществляли, в соответствии с установленной ранее их активностью в этом отношении, лидаза с гидрокортизоном и индинол форто.

Выводы

- В этиопатогенезе патологической серозной секреции молочных желез принимают участие 2 фактора: гормональный, способствующий собственно запуску избыточного образования секрета клетками желез; и аутоиммуноагрессия, вернее, ее результат — фиброзирование стенок протоков, приводящее к прекращению реабсорбции физиологических количеств секрета.

- В крови у части женщин с патологической серозной секрецией молочных желез обнаружен ПЛ в концентрациях, соответствующих ранним срокам беременности, которой в действительности у них нет. Источником этого гормона являются пролиферативные процессы в эндо- и миометрии, с устранением которых он из крови исчезает. Но чисто хирургическое устранение пролиферативных процессов в эндо- и миометрии приводило к стойкому подавлению серозной секреции только в 58,3 % случаев. Для получения результата в 91,7 % случаев необходимо дополнительное назначение антигормонального препарата даназола.

- При отсутствии показаний для оперативного вмешательства гормональная терапия пролиферативных процессов в эндо- и миометрии на патологическую серозную секрецию влияла слабо (даназол — 33,3 %, гестагены — 20,0 %, индинол форто — 50,0 %), но ее дополнение местным фибролизующим и антииммунным лечением приводило к положительному результату в 83–85 % случаев.

- При отсутствии пролиферативных процессов в эндо- и миометрии и отсутствии в крови ПЛ гормонокорректирующая терапия показала высокую эффективность в плане подавления патологической серозной секреции — 71–82,3 %, но добавление к ней фибролитического и иммунодепрессивного местного лечения позволило добиться результата у 95,0 % пациенток.

- Патологическая серозная секреция молочных желез у 1/3 женщин осложняется воспалительным процессом. Выделения приобретают гнойный характер, и при отсутствии лечения в протоках умножаются очаги пролиферации, появляются папиллярные структуры, что переводит ситуацию практически в облигатно предраковую.

- Не осложненная воспалительным процессом патологическая серозная секреция молочных желез может в 20,8 % случаев прекратиться спонтанно. При длительных и обильных выделениях подавление секреции возможно при лечении пролиферативных процессов в эндо- и миометрии — оперативными методами, приемом гормонокорректирующих препаратов (даназол или индинол форто) и местным применением мазей с иммунодепрессантом (гидрокортизон) и фибролизующим препаратом (лидаза).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дружков Б.К., Закиров Р.Ф., Красильников Д.М. Кровяные и гнойные выделения из молочных желез. Казань, 2005. [Druzhkov B.K., Zakirov R.F., Krasil'nikov D.M. Blood and purulent discharges from mammary glands. Kazan', 2005. (In Russ.)].

2. Ли Л.А., Мартынюк В.В. Сецернирующая грудь как онкомаммалогическая проблема. Амбулаторная хирургия 2007;(3):49. [Lee L.A., Martynyuk V.V. Secerning breast as oncomammalogic challenge. Ambulatornaya khirurgiya = Outpatient Surgery 2007;(3):49. (In Russ.)].

3. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М., 2009. 203 с. [Gynecology. National guidelines. Ed. by V.I. Kulakov, G.M. Savel'eva, I.B. Manukhin. Moscow, 2009. 203 p. (In Russ.)].

Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER-2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга

Г.А. Дашян¹, В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотько¹, Т.Ю. Семиглазова¹, Э.Э. Топузов², Р.М. Палтуев¹,
К.Ю. Зернов¹, В.С. Аполлонова¹, С.С. Ерещенко¹, А.В. Петрова¹, Е.К. Жильцова¹, О.А. Иванова¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «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

При прогрессировании HER-2-положительного рака молочной железы метастазы в головной мозг выявляются у 25–35 % больных. Сочетание химиотерапии с анти-HER-2-терапией повышает выживаемость даже после развития метастазов в головной мозг благодаря улучшению контроля системного заболевания. В статье представлены результаты исследований, обосновывающие использование таргетных анти-HER-2-препаратов, а также инновационного препарата T-DM1 при метастатическом поражении головного мозга.

Ключевые слова: HER-2-положительный рак молочной железы, метастазы в центральную нервную систему, T-DM1

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-46-51

Role of targeted therapy in the treatment of HER-2-positive breast cancer brain metastases

G.A. Dashyan¹, V.F. Semiglazov¹, P.V. Krivorot'ko¹, T.Yu. Semiglazova¹, E.E. Topuzov², R.M. Paltuev¹,
K.Yu. Zernov¹, V.S. Apollonova¹, S.S. Ershchenko¹, A.V. Petrova¹, E.K. Zhil'tsova¹, O.A. Ivanova¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia;
68 Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia;
²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

Brain metastases are detectable in 25–35 % of patients with progressive HER-2-positive breast cancer. Even after spreading metastases into the brain, chemotherapy in combination with anti-HER-2 therapy improves survival due to better control of the systemic disease. The paper presents the results of investigations substantiating the use of anti-HER-2 targeting agents, as well as the innovative agent T-DM1 to treat brain metastases.

Key words: HER-2-positive breast cancer, central nervous system metastases, T-DM1

После рака легких 2-й наиболее частой причиной метастазов в головной мозг (ГМ) является рак молочной железы (РМЖ), метастазирование при котором наблюдается в 10–16 % случаев [1]. Еще у 10 % больных происходит бессимптомное метастазирование, что подтверждается данными аутопсии [2]. В последние годы отмечается более частое выявление метастазов в ГМ, что, вероятно, связано с более длительной выживаемостью больных, получающих современные эффективные методы лечения, а также с применением более чувствительных методов визуализации.

Развитие метастазов в ГМ представляет собой сложный процесс, предполагающий инвазию клеток РМЖ в окружающие ткани и сосуды, циркуляцию

по кровеносной системе, последующую колонизацию и рост в паренхиме ГМ [3, 4]. При РМЖ этот процесс занимает в среднем 32 мес от первоначального выявления заболевания, что больше, чем при других злокачественных опухолях [5].

У 2/3 пациентов на момент выявления поражения центральной нервной системы (ЦНС) метастазы имеют множественный характер, и обычно они расположены случайно, что может приводить к любым неврологическим проявлениям и симптомам. Основные клинические проявления включают головную боль, поведенческие и когнитивные изменения, а также афазию, трудности при ходьбе, очаговую симптоматику в зависимости от локализации метастатических очагов и эпилептические припадки.

Тем не менее 20 % церебральных метастазов остаются бессимптомными [6]. Наиболее эффективным методом их обнаружения является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием (гадолиний). Методика обладает большей чувствительностью, чем контрастная компьютерная томография (КТ). Примерно у 20 % больных с 1 очагом метастатического поражения по данным КТ при обследовании с помощью МРТ регистрируются множественные метастазы в ГМ [7].

Предыдущие исследования выявили подгруппы пациентов, имеющих повышенный риск развития метастазов в ГМ: с HER-2-положительным (HER-2⁺) и трижды негативным подтипами РМЖ [8–11]. При этом более половины больных HER-2⁺ РМЖ с метастазами в ГМ живут относительно долго [12]. Метастазирование в ГМ у пациентов с РМЖ является катастрофическим событием, предсказывающим плохой прогноз; медиана выживаемости, несмотря на лечение, колеблется от 2 до 25,3 мес [13, 14]. Кроме того, метастазы данной локализации являются основной причиной прогрессирующих неврологических расстройств, приводящих к снижению качества жизни [15]. С появлением более совершенных системных методов лечения метастазы в ГМ стали представлять растущую клиническую проблему. Это особенно актуально для пациентов с HER-2⁺ РМЖ, у которых такие метастазы могут возникнуть в условиях контролируемого экстракраниального заболевания [16]. Варианты лечения больных РМЖ с метастазами в ГМ ограничены и включают хирургические вмешательства, тотальное облучение ГМ, стереотаксическую радиохирургию, химиотерапию и лечение таргетными препаратами [17, 18].

Включение таргетных анти-HER-2-препаратов в стандарты лечения больных с HER-2⁺ метастатическим РМЖ привело к ощутимому улучшению системного контроля и увеличению общей выживаемости (ОВ) [19–21]. К сожалению, прогресс системных видов терапии этих пациентов сопровождается увеличением частоты выявления метастазов в ГМ, что в настоящее время представляет собой серьезную проблему [12]. Анализ проведенных исследований показывает, что у 28–43 % больных, получавших трастузумаб, развиваются метастазы в ГМ [22, 23].

Более длительный эффективный контроль системного заболевания благодаря анти-HER-2-терапии выявил способность клеток HER-2⁺ РМЖ обсеменять паренхиму ГМ и приводить к развитию в нем метастазов. Большинство химиотерапевтических препаратов, как и таргетных анти-HER-2-препаратов, не проникают через интактный гематоэнцефалический барьер или выкачиваются из ЦНС транспортной системой гликопротеина Р, в связи с чем они не могут достичь достаточного терапевтического уровня для элимина-

ции метастатических клеток [1]. Например, у больных без метастазов в ГМ соотношение трастузумаба в плазме крови и в спинномозговой жидкости составляет > 300:1 [24, 25]. Однако рост опухоли в ГМ, а также последствия нейрохирургических вмешательств и облучения мозга могут нарушить гематоэнцефалический барьер и «открыть» доступ для системных препаратов в опухоль. Эта концепция была подтверждена в ряде исследований [26, 27]. Кроме того, несколько клинических исследований показали, что сочетание химиотерапии с трастузумабом повышает выживаемость даже после развития метастазов в ГМ [28, 29]. Это преимущество, как предполагают, в основном обусловлено улучшением контроля системного заболевания [30].

Одним из хорошо изученных препаратов для лечения HER-2⁺ РМЖ с метастазами в ГМ является лапатиниб — малая молекула с потенциальной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. При оценке частоты ответа метастазов в ГМ у ранее леченных больных лапатиниб в монотерапии показал эффективность в пределах от 2,6 до 6,0 % [31, 32]. При добавлении капецитабина частота ответа возрастала до 20–33 % [33–36]. Самая высокая эффективность наблюдалась у ранее не леченных больных: частота объективного ответа при сочетании лапатиниба и капецитабина достигала 65,9 % с медианой времени до прогрессирования 5,5 мес и 1-годовой выживаемостью > 70 % [37]. Эта комбинация препаратов также показала снижение до 6 % частоты метастазирования в ГМ в качестве первого очага прогрессирования, а комбинация капецитабина с трастузумабом — до 2 % ($p = 0,045$) [38].

Эффективность лапатиниба для предотвращения метастазов в ГМ дополнительно была изучена в исследовании CEREBEL, где больные с HER-2⁺ метастатическим РМЖ без метастазов в ЦНС были рандомизированы на таргетную терапию лапатинибом или трастузумабом в комбинации с капецитабином. Первичной конечной точкой была частота развития метастазов в ЦНС в качестве первого очага метастазирования. Исследование было досрочно прекращено из-за отсутствия разницы между группами по частоте метастазирования в ЦНС (3 % в группе лапатиниба и 5 % в группе трастузумаба; $p = 0,36$), однако ОВ и выживаемость без прогрессирования были лучше в группе «трастузумаб + капецитабин». Медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,6 мес в группе «лапатиниб + капецитабин» и 8,1 мес в группе «трастузумаб + капецитабин» (относительный риск (ОР) 1,30; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,64; $p = 0,021$) [39]. Несмотря на относительно низкую частоту метастазирования в ЦНС в ходе исследования, необходимо отметить, что 4,7 % всех обследованных пациентов были исключены на этапе отбора из-за выявления бессимптомных метастазов в ГМ.

Заслуживает внимания исследование израильской службы здравоохранения «Клалит» — самой крупной организации в Израиле, обслуживающей более 4 млн человек, что составляет 53 % от общей численности населения страны. В рамках исследования оценивали эффективность продолженной терапии трастузумабом (ПТТ) после прогрессирования в 1-й линии и лапатинибом во 2-й линии. Оба препарата с января 2010 г. в Израиле доступны больным в рамках государственных программ [40].

С помощью компьютерных баз данных «Клалит» были идентифицированы больные с HER-2⁺ метастатическим РМЖ, которые в период с 1 января 2010 г. по 31 августа 2013 г. после прогрессирования в 1-й линии, включавшей трастузумаб, во 2-й линии анти-HER-2-терапии получили лапатиниб или ПТТ. Датой закрытия базы для сбора данных о лечении больных и результатах было 31 июля 2014 г.

Первичной конечной точкой исследования была оценка ОВ, определяемая как интервал между началом 2-й линии анти-HER-2-терапии и смертью. Также благодаря базе данных «Клалит» были получены следующие сведения: возраст больных, индекс Charlson по сопутствующим заболеваниям [41, 42], информация о ранее проведенной противоопухолевой терапии и дата смерти. Во всех случаях исследователи смогли получить полные данные по всем вышеперечисленным переменным. К сожалению, в базе отсутствовали информация об общем состоянии больных, морфологии опухоли, экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, результаты КТ и других инструментальных обследований. Однако гормональный статус опухоли можно было с высокой достоверностью определить косвенно по информации о проведенной гормонотерапии тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, которые бесплатно обеспечиваются государством.

В общей сложности в соответствии с критериями отбора в исследование были включены 157 больных, из которых 64 получили лапатиниб и 93 — ПТТ. Изучаемые группы были сбалансированы по большинству переменных, за исключением большей доли пациентов, получивших трастузумаб в адъювантном режиме, в группе лапатиниба (29,7 % против 16,1 %; $p = 0,043$) и большего числа больных с метастазами в ГМ на момент включения в группу лапатиниба (32,8 % против 10,8 %; $p = 0,001$). Медиана наблюдения составила 16 мес. Все 64 пациента из группы лапатиниба также получали капецитабин, из них 58 (91 %) — в течение всего срока терапии лапатинибом. В группе ПТТ 74 (80 %) больных одновременно с трастузумабом получали химиотерапию (винорельбин — 43,0 %, паклитаксел — 22,6 %, доцетаксел — 2,2 %, гемцитабин — 4,3 %, 5-фторурацил + цисплатин — 1,1 %, капецитабин — 6,5 %), а 19 (20 %) — гормональную терапию (летрозол — 9,6 %, анастрозол — 3,2 %, эксеместан — 5,4 %, фулвестрант — 2,2 %).

Было зарегистрировано 87 случаев смерти: 44 (68,8 %) в группе лапатиниба и 43 (46,2 %) в группе ПТТ. Медиана ОВ составила 13 мес для группы лапатиниба (95 % ДИ 9,5–16,5) и 31 мес для группы ПТТ (95 % ДИ 20,6–41,4). При многомерном анализе ОВ скорректированный ОР составил 0,63 (95 % ДИ 0,40–0,99; $p = 0,045$) в пользу ПТТ. Гормональное лечение (на любой стадии заболевания) было ассоциировано со значительно лучшими результатами ОВ (ОР 0,54; $p = 0,006$).

Это ретроспективное когортное исследование HER-2⁺ метастатического РМЖ показало значительно лучшие результаты выживаемости в группе больных, получивших ПТТ, а не лапатиниб [40].

Недавно К.А. Gelmon и соавт. сообщили окончательные результаты исследования III фазы, сравнивающего комбинированную терапию трастузумабом и лапатинибом с таксанами в 1-й линии при HER-2⁺ метастатическом РМЖ. Медиана выживаемости без прогрессирования оказалась выше в группе комбинированной терапии с трастузумабом (11,3 мес против 9,0 мес; ОР 1,37; $p = 0,001$), и наблюдалась тенденция к улучшению ОВ в этой группе [43].

Кадсила (трастузумаб эмтанзин, T-DM1) — новый препарат для лечения HER-2⁺ РМЖ, являющийся конъюгатом антитела и химиопрепарата. Он содержит моноклональное антитело, ковалентно связанное с цитотоксическим препаратом с помощью синтетического мостика. T-DM1 состоит из 3 компонентов: трастузумаба, микротубулярного ингибитора DM1 (производное мейтанзина) и стабильного тиоэфирного связывающего агента MCC (4-[N-малеимидометил] циклогексан-1-карбоксилат). С каждой молекулой трастузумаба в среднем конъюгировано 3,5 молекулы DM1.

Кадсила действует следующим образом: когда препарат достигает HER-2⁺ опухолевой клетки-мишени и специфически связывается с HER-2-рецептором, происходит высвобождение цитотоксического агента внутрь опухолевой клетки.

Таким образом, Кадсила характеризуется инновационным и избирательным механизмом действия на HER-2⁺ опухолевые клетки. Препарат обладает двойным противоопухолевым эффектом: анти-HER-2, опосредованным трастузумабом, и цитотоксическим за счет селективного транспорта мощного антimitического агента DM1 в цитоплазму опухолевой клетки. Данный механизм действия повышает эффективность противоопухолевой терапии, уменьшая ее токсичность [44, 45].

Как было показано в исследовании EMILIA, T-DM1 улучшает показатели ОВ по сравнению с комбинацией лапатиниба и капецитабина у больных с ранее леченным HER-2⁺ метастатическим РМЖ [46]. Недавно проведенный ретроспективный анализ это-

го исследования с акцентом на больных, исходно имеющих метастазы в ЦНС, показал, что скорость прогрессирования в ЦНС в группах была схожей, однако медиана ОВ была значительно выше в группе T-DM1 (26,8 мес против 12,9 мес; $p = 0,008$) [47].

Аналогичные результаты были зарегистрированы в исследовании CLEOPATRA, где больные с HER-2⁺ метастатическим РМЖ на 1-й линии терапии имели значительно лучшие показатели безрецидивной выживаемости и ОВ в группе «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» по сравнению с группой «плацебо + трастузумаб + доцетаксел» [19]. Анализ частоты и времени развития метастазов в ЦНС в качестве первого очага прогрессирования показал, что заболеваемость была сходной между 2 группами, однако время до развития метастазов в ЦНС было значительно больше в группе «пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел» — 15 мес по сравнению с 11,9 мес в контрольной группе ($p = 0,0049$) [48].

В совокупности данные исследований EMILIA и CLEOPATRA подчеркивают важность системного контроля заболевания для улучшения ОВ у пациентов с метастазами в ГМ.

В 2014 г. были представлены результаты австрийского исследования, проведенного R. Bartsch и соавт., с участием 9 больных HER-2⁺ РМЖ с метастатическим поражением ГМ (средний возраст 55 лет). Все пациенты предварительно получили лечение трастузумабом, из них 5 (55,6 %) также получили лапатиниб, а 2 (22,2 %) — пертузумаб [49].

В рамках исследования 2 бессимптомных больных получили T-DM1 в качестве терапии 1-й линии, а остальным препарат был назначен из-за прогрессирования в ЦНС после предварительного местного лечения. T-DM1 вводили каждые 3 нед в дозе 3,6 мг/кг. Контрольные МРТ-исследования проводили каждые 12 нед или при подозрении на прогрессирование.

Медиана наблюдения составила 6 мес, медиана выживаемости без метастазов в ГМ — 11 мес. Семь пациентов (2 получающих T-DM1 в 1-й линии и 5 — после прогрессирования на предшествующей терапии) были доступны для оценки ответа. У 3 (42,9 %) из них был достигнут частичный регресс; у 1 пациента с прогрессированием после локальной терапии на фоне введения T-DM1 в течение 10 мес сохранялась стабилизация заболевания; еще у 1 стабилизация сохранялась в течение 5 мес. У 2 больных после тотального облучения ГМ отмечалось прогрессирование заболевания.

Это проспективное исследование в очередной раз подтвердило необходимость проведения системной терапии при HER-2⁺ РМЖ с поражением ГМ. И, не-

смотря на то, что схема «лапатиниб + капецитабин» является стандартом лечения, применение T-DM1 показывает большую клиническую эффективность в крупных клинических исследованиях EMILIA и THERESA.

При множественных метастазах в ГМ, что встречается в большинстве случаев поражения ЦНС при РМЖ, лучшим вариантом лечения является тотальное или ограниченное облучение ГМ. Хирургическое лечение показано больным с единичными метастазами, доступными для удаления. В последние годы активно развивается стереотаксическая радиохirurgия [50].

Побочные эффекты, связанные с облучением ЦНС, разнообразны: головная боль, судороги, alopecia, усталость, кожная сыпь, тошнота и рвота в начале терапии. В поздние сроки могут наблюдаться атаксия, недержание мочи, когнитивные нарушения, ухудшение памяти и др. Ответ на лечение достигается почти в 60 % случаев, что сопровождается увеличением выживаемости в среднем от 3 до 6 мес, а также относительным улучшением качества жизни. Однако до сих пор нет консенсуса по оптимальной дозе терапии, что обосновывает необходимость дальнейших исследований.

Для определения оптимальной схемы назначения таргетных анти-HER-2-препаратов и лучевой терапии в 2014 г. стартовало исследование I фазы BIRTH, оценивающее комплексную терапию с применением T-DM1 и тотального облучения ГМ у больных с HER-2⁺ РМЖ с метастазами в ЦНС. Набор больных планируется завершить в марте 2017 г. [51]. В рамках данного исследования будет изучено 4 режима терапии: T-DM1 в комбинации с тотальным облучением ГМ; T-DM1 в течение тотального облучения ГМ и после него; тотальное облучение ГМ до терапии T-DM1; T-DM1 до тотального облучения ГМ.

Заключение

Хотя системная терапия HER-2⁺ РМЖ с метастатическим поражением ЦНС с применением таргетных препаратов (например, трастузумаба или лапатиниба) показала некоторую эффективность, доступные в арсенале онколога варианты лечения таких пациентов остаются ограниченными. Результаты клинических исследований новых таргетных анти-HER-2-препаратов у больных с метастатическим поражением ГМ демонстрируют существенное увеличение ОВ при хорошей переносимости терапии, что еще раз подчеркивает обоснованность использования пертузумаба в комбинации с трастузумабом и T-DM1 в рутинной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lin N.U., Bellon J.R., Winer E.P. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(17):3608–17.
- Arslan C., Dizdar O., Altundag K. Systemic treatment in breast-cancer patients with brain metastasis. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(7):1089–100.
- Weil R.J., Palmieri D.C., Bronder J.L. et al. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol* 2005;167(4):913–20.
- Nguyen D.X., Bos P.D., Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):274–84.
- Leone J.P., Lee A.V., Brufsky A.M. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy. *Cancer Med* 2015;4(7):989–94.
- Devriendt D., Levivier M., Hilderbrand J. Treatment of brain metastases from breast cancer. *Breast Cancer Mol Med* 2006;505–23.
- Wadasadawala T., Gupta S., Bagul V., Patil N. Brain metastases from breast cancer: management approach. *J Cancer Res Ther* 2007;3(3):157–65.
- Gabos Z., Sinha R., Hanson J. et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5658–63.
- Tham Y.L., Sexton K., Kramer R. et al. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006;107(4):696–704.
- Pestalozzi B.C., Zahrieh D., Price K.N. et al. Identifying breast cancer patients at risk for central nervous system (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006;17(6):935–44.
- Nam B.H., Kim S.Y., Han H.S. et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 2008;10(1):R20.
- Aversa C., Rossi V., Geuna E. et al. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases. *Breast* 2014;23(5):623–8.
- Lee S.S., Ahn J.H., Kim M.K. et al. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111(3):523–30.
- Sperduto P.W., Kased N., Roberge D. et al. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):2111–7.
- Klos K.J., O'Neill B.P. Brain metastases. *Neurologist* 2004;10(1):31–46.
- Dawood S., Broglio K., Esteva F.J. et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008;19(7):1242–8.
- Gil-Gil M.J., Martinez-Garcia M., Sierra A. et al. Breast cancer brain metastases: a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline. *Clin Transl Oncol* 2014;16(5):436–46.
- Niwinska A., Pogoda K., Murawska M., Niwinski P. Factors influencing survival in patients with breast cancer and single or solitary brain metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(7):635–42.
- Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724–34.
- Goss P.E., Qi S., Josse R.G. et al. The steroidal aromatase inhibitor exemestane prevents bone loss in ovariectomized rats. *Bone* 2004;34(3):384–92.
- Goss P.E., Qi S., Cheung A.M. et al. Effects of the steroidal aromatase inhibitor exemestane and the nonsteroidal aromatase inhibitor letrozole on bone and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Clin Cancer Res* 2004;10(17):5717–23.
- Clayton A.J., Danson S., Jolly S. et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91(4):639–43.
- Bendell J.C., Domchek S.M., Burstein H.J. et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97(12):2972–7.
- Pestalozzi B.C., Brignoli S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000;18(11):2349–51.
- Stemmler H.J., Heinemann V. Central nervous system metastases in HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a treatment challenge. *Oncology* 2008;13(7):739–50.
- Dijkers E.C., Oude Munnink T.H., Kosterink J.G. et al. Biodistribution of ⁸⁹Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2010;87(5):586–92.
- Tamura K., Kurihara H., Yonemori K. et al. ⁶⁴Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. *J Nucl Med* 2013;54(11):1869–75.
- Brufsky A.M., Mayer M., Rugo H.S. et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from regisHER. *Clin Cancer Res* 2011;17(14):4834–43.
- Yap Y.S., Cornelio G.H., Devi B.C. et al. Brain metastases in Asian HER2-positive breast cancer patients: anti-HER2 treatments and their impact on survival. *Br J Cancer* 2012;107(7):1075–82.
- Park Y.H., Park M.J., Ji S.H. et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. *Br J Cancer* 2009;100(6):894–900.
- Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1993–9.
- Lin N.U., Dieras V., Paul D. et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1452–9.
- Sutherland S., Ashley S., Miles D. et al. Treatment of HER2-positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded access programme, including efficacy in brain metastases – the UK experience. *Br J Cancer* 2010;102(6):995–1002.
- Metro G., Foglietta J., Russillo M. et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol* 2011;22(3):625–30.
- Iwata H., Narabayashi M., Ito Y. et al. A phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2-overexpressing breast cancer following trastuzumab based systemic therapy and cranial radiotherapy: subset analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2013;18(4):621–8.
- Ro J., Park S., Kim S. et al. Clinical outcomes of HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastasis treated with lapatinib and capecitabine: an open-label expanded access study in Korea. *BMC Cancer* 2012;12:322.
- Bachelot T., Romieu G., Campone M. et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(1):64–71.
- Cameron D., Casey M., Press M. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):533–43.
- Pivot X., Manikhas A., Zurawski B. et al. CEREBEL (EGF111438): a phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic

- breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1564–73.
40. Hammerman A., Greenberg-Dotan S., Feldhamer I. et al. Second-line treatment of Her2-positive metastatic breast cancer: trastuzumab beyond progression or lapatinib? A population based cohort study. *PLoS ONE* 2015;10(9):e0138229.
41. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol* 1992;45(6):613–9.
42. Klabunde C.N., Potosky A.L., Legler J.M., Warren J.L. Development of a comorbidity index using physician claims data. *J Clin Epidemiol* 2000;53(12):1258–67.
43. Gelmon K.A., Boyle F., Kaufman B. et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: Final results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1574–83.
44. 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* 2015;21(2):132–42.
45. Boyraz B., Sendur M.A., Aksoy S. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) for HER2-positive breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2013;29(4):405–14.
46. Verma S., Miles D., Gianni L. et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783–91.
47. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K. et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26(1):113–9.
48. Swain S.M., Baselga J., Miles D. et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol* 2014;25(6):1116–21.
49. Bartsch R., Berghoff A.S., Vogl U. et al. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):iv122.
50. Santos A.J., Franco C.M., Borges L.R. et al. Met stases cerebrais. *Rev Neurociências* 2001;9(1):20–6.
51. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02135159>.

Органосохраняющие операции в лечении рака молочной железы III стадии

Д.В. Хайленко¹, С.М. Портной², Ю.С. Егоров², В.А. Хайленко^{1,2}

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

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Денис Викторович Хайленко denis.khaylenko@mail.ru

В данном исследовании оценена возможность выполнения органосохраняющих операций (ОСО) у больных раком молочной железы III стадии. Проведен сравнительный анализ 2 аналогичных групп пациенток в зависимости от объема операции: в 1-й (основной) были выполнены ОСО, во 2-й (контрольной) — радикальные мастэктомии (РМЭ) с сохранением грудных мышц. Проанализированы: общая выживаемость (ОВ), безрецидивная выживаемость (БРВ), частота послеоперационных осложнений и эстетические результаты лечения. Трех-, пяти- и десятилетняя ОВ в группах статистически достоверно не различалась и составила $80,0 \pm 8,0$ и $87,0 \pm 4,6$ %; $70,2 \pm 9,7$ и $67,8 \pm 6,7$ %; $61,4 \pm 11,8$ и $62,2 \pm 7,2$ % соответственно ($p > 0,05$). Трех-, пяти- и десятилетняя БРВ в группах статистически достоверно не различалась и составила $68,1 \pm 9,2$ и $80,7 \pm 5,5$ %; $58,9 \pm 10,9$ и $67,2 \pm 6,6$ %; $58,9 \pm 10,9$ и $60,3 \pm 7,2$ % соответственно ($p > 0,05$). Частота послеоперационных осложнений составила в группе ОСО 7,7 %, в группе РМЭ — 6,9 % ($p > 0,05$). Эстетические результаты лечения были удовлетворительными при ОСО и неудовлетворительными при РМЭ.

Ключевые слова: рак молочной железы III стадии, органосохраняющие операции

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-52-55

Breast conserving surgery in the treatment of breast cancer stage III

D.V. Khaylenko¹, S.M. Portnoy², Yu.S. Egorov², V.A. Khaylenko^{1,2}

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

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

This study evaluated the ability to perform organ-operation in breast cancer stage III. Highlight 2 similar groups of patients, depending on the extent of the procedure: in the 1st (main) were performed breast conserving surgery (BCS), in the 2nd (control) radical mastectomy (RM) with preservation of the pectoral muscles. It was analyzed overall survival (OS), disease-free survival (DFS); the frequency of postoperative complications and aesthetic results of the treatment. The 3-, 5- and 10-year OS group did not differ significantly and amounted to 80.0 ± 8.0 , 87.0 ± 4.6 %; 70.2 ± 9.7 , 67.8 ± 6.7 %; 61.4 ± 11.8 , 62.2 ± 7.2 %, respectively ($p > 0.05$). The 3-, 5- and 10-year DFS group did not differ significantly and amounted to 68.1 ± 9.2 , 80.7 ± 5.5 %; 58.9 ± 10.9 , 67.2 ± 6.6 %; 58.9 ± 10.9 , 60.3 ± 7.2 %, respectively ($p > 0.05$). The frequency of postoperative complications was in the group of BCS 7.7 %, in the group of RM — 6.9 % ($p > 0.05$). The aesthetic results of the treatment: satisfactory when BCS, unsatisfactory at RM.

Key words: breast cancer stage III, breast conserving surgery

Введение

В 2013 г. в России рак молочной железы (РМЖ) был впервые зарегистрирован у 60,7 тыс. больных и занимал 1-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и смертности женского населения. Следует отметить, что, хотя удельный вес пациенток с РМЖ III стадии с 2003 по 2013 г. снизился с 25,4 до 23,2 % от общего числа впервые выявленных больных, абсолютное число первичных пациенток увеличилось с 11 757 до 14 083 [1, 2].

РМЖ III стадии относится к местно-распространенным (МР) формам РМЖ. МР РМЖ — системная

болезнь; увеличение опухоли в размере, появление признаков распространения опухоли на кожу, поражение регионарных лимфатических узлов, все это — факторы, повышающие вероятность наличия отдаленных метастазов; для данного заболевания также характерна высокая частота местно-регионарных рецидивов. Этим обусловлена необходимость проведения системной терапии с полноценным местным лечением (операцией и лучевой терапией (ЛТ)). Органосохраняющие операции (ОСО) при ранних стадиях РМЖ не ухудшают показателей общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) и широко при-

меняются во многих странах [3]. На сегодняшний день опыт применения ОСО при РМЖ III стадии незначителен, традиционно на хирургическом этапе лечения предпочтение отдавали радикальной мастэктомии (РМЭ). Только в последние годы в ведущих онкологических учреждениях начали применяться «экономные» операции в комбинации с ЛТ и химиогормонотерапией. Применение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) и неoadъювантной гормонотерапии (ГТ) при лечении МР РМЖ оправданно, так как НАХТ улучшает показатели ОВ и БРВ, а также может создавать условия для выполнения ОСО вместо планируемых ранее (до химиотерапии (ХТ)) РМЭ [4–10].

Возможность сохранения молочной железы в процессе лечения, несомненно, благоприятно влияет на качество жизни женщин после операции. Говоря о степени функциональной реабилитации, можно отметить, что после органосохраняющего лечения всего 3 % больных оформляют инвалидность, тогда как после РМЭ – 39 % [11, 12]. Однако органосохраняющее лечение имеет ряд противопоказаний. Абсолютные противопоказания: тотальное поражение кожи, мультицентрический рост опухоли или наличие диффузных микрокальцинатов, предшествующая ЛТ на молочную железу, наличие опухолевых клеток в краях резекции, проведенная ререзекция молочной железы. Относительные противопоказания: большой размер опухоли относительно размера молочной железы, системные заболевания соединительной ткани, которые могут приводить к значительным осложнениям в результате проведения ЛТ после органосохраняющего лечения, мультифокальный рост опухоли [13].

Цель исследования – оценить онкологические результаты (частоту местных рецидивов, ОВ, БРВ), ча-

стоту послеоперационных осложнений, эстетические результаты в зависимости от объема операции у больных узловой формой РМЖ III стадии.

Материалы и методы

Проведен анализ данных комплексного обследования и лечения 85 пациенток с узловой формой РМЖ III стадии, лечившихся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 1990 по 2012 г. В плане комплексного лечения 26 больным выполнены ОСО, группу сравнения составили 59 больных, которым выполнены РМЭ с сохранением грудных мышц.

Распределение больных по стадиям, степени злокачественности (G), гистологическим формам опухоли и ее гормональному статусу представлены в табл. 1. Стадирование проводили по Международной классификации TNM (7-е издание, 2009), гистологическую форму оценивали в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (2012), уровни рецепторов к эстрогенам (РЭ) и рецепторов к прогестерону (РП) определяли в лаборатории патоморфологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

В группе ОСО неoadъювантная терапия не проводилась 20 (76,9 %) больным МР РМЖ, так как у них была занижена клиническая стадия в сравнении с патологоанатомической: средний размер опухоли был 2,5 см, поражение регионарных лимфатических узлов оценивалось как N1. При плановом гистологическом исследовании операционного материала стадия болезни была увеличена за счет поражения регионарных лимфатических узлов (от 4 до 25 метастатических лимфатических узлов).

Неoadъювантная терапия была проведена 6 (23,2 %) больным: у 4 (15,4 %) диагностирована стадия T4b (ограниченное поражение кожи в виде изъязвления), у 2

Таблица 1. Характеристика больных в изучаемых группах, n (%)

Критерий	ОСО (n = 26)	РМЭ (n = 59)	Всего (n = 85)
Стадия:			
IIA	19 (73,1)	35 (59,3)	54 (63,5)
IIIB	4 (15,4)	20 (33,9)	24 (28,2)
IIIC	3 (11,5)	4 (6,8)	7 (8,2)
G:			
G ₁	1 (3,8)	9 (15,2)	10 (13,1)
G ₂	17 (65,4)	27 (45,8)	44 (51,1)
G ₃	8 (30,8)	23 (39,0)	31 (35,8)
Гистологическая форма:			
инфильтрирующий протоковый	17 (65,4)	38 (64,4)	55 (68,6)
инфильтрирующий дольковый	8 (30,8)	14 (23,7)	22 (21,2)
смешанный	0 (0)	6 (10,2)	6 (7,3)
редкие формы	1 (3,9)	1 (1,7)	2 (1,5)
Гормональный статус:			
РЭ–РП–	11 (42,3)	27 (45,7)	38 (40,2)
РЭ+РП–	4 (15,4)	6 (10,2)	10 (13,8)
РЭ–РП+	1 (3,8)	4 (6,8)	5 (5,8)
РЭ+РП+	10 (38,5)	22 (37,3)	32 (40,2)

Таблица 2. Распределение больных в изучаемых группах по методу лечения, n (%)

Метод лечения	ОСО (n = 26)	РМЭ (n = 59)
Неoadъювантная терапия: не проводилась	20 (76,9)	33 (55,9)
ХТ	4 (15,4)	15 (25,5)
ХТ + ЛТ	2 (7,8)	11 (18,6)
Адъювантная терапия:		
ХТ	1 (3,9)	7 (11,9)
ЛТ	1 (3,9)	1 (1,7)
ГТ	0 (0)	2 (3,4)
ХТ + ЛТ	9 (34,6)	22 (37,3)
ХТ + ГТ	0 (0)	1 (1,7)
ЛТ + ГТ	3 (11,5)	9 (15,2)
ХТ + ЛТ + ГТ	12 (46,1)	17 (28,8)

(7,8 %) — Т3, что не позволило выполнить ОСО на первом этапе лечения.

В обеих группах применялись схожие схемы ХТ. ХТ 1-й линии по схеме CAF получили 50 (58 %) пациенток, таксаны — 15 (17 %) и FAC — 9 (10 %). Схемы CMF и AC получало меньшее число больных — 6 (7 %) и 4 (5 %) соответственно; прочие схемы — 3 (3 %) пациентки. ХТ 2-й линии проведена 13 (15 %) больным (3 — CAF, 9 — таксаны, 1 — таргетные препараты).

ЛТ (разовая очаговая доза 2 Гр, суммарная очаговая доза 44–50 Гр) была проведена всем больным. Облучали оперированную молочную железу, послеоперационный рубец и зоны регионарного метастазирования, при ОСО также облучали ложе опухоли («буст») в дозе 10 Гр.

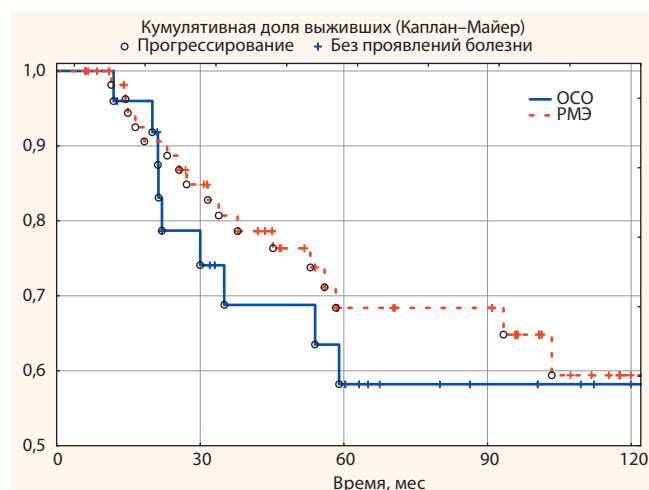
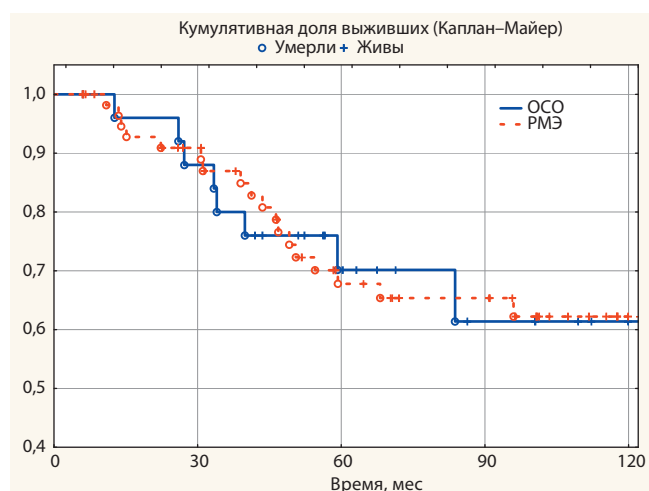
ГТ получали 47 (55,5 %) пациенток. В качестве 1-й линии у 37 (78,7 %) из них использовали тамоксифен, у 7 (14,9 %) — ингибиторы ароматазы, у 3 (6,4 %) — фазлодекс.

Как показывают данные, представленные в табл. 3, выбор объема операции зависит от размера опухоли. При опухолях размером ≤ 5 см ОСО были выполнены 24 (92,3 %) больным, и 2 (7,7 %) — при опухолях > 5 см после проведенной неoadъювантной терапии.

Достоверность различий между нормально распределенными количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (95 % точности).

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от размера первичной опухоли, n (%)

Размер опухоли, см	ОСО (n = 26)	РМЭ (n = 59)	Всего (n = 85)
< 2	6 (23,1)	6 (10,2)	12 (14,1)
2–5	18 (69,2)	40 (67,8)	58 (68,2)
> 5	2 (7,7)	13 (22,0)	15 (17,7)

**Рис. 1.** БРВ больных в зависимости от объема операции**Рис. 2.** ОВ больных в зависимости от объема операции

Результаты

БРВ больных в группе ОСО при 3-, 5- и 10-летнем периоде наблюдения составила $68,1 \pm 9,2$; $58,9 \pm 10,9$ и $58,9 \pm 10,9$ % соответственно и достоверно не отличалась от таковой у больных после РМЭ ($80,7 \pm 5,5$; $67,2 \pm 6,6$ и $60,3 \pm 7,2$ % соответственно; $p > 0,05$) (рис. 1). Местные рецидивы за время наблюдения в обеих группах выявлены у 8 пациенток: после РМЭ — у 6 (10,2 %), после ОСО — у 2 (7,7 %) ($p > 0,05$); большинство рецидивов были обнаружены в срок до 5 лет после проведенного лечения.

ОВ в группе ОСО при 3-, 5- и 10-летнем периоде наблюдения составила $80,0 \pm 8,0$; $70,2 \pm 9,7$ и $61,4 \pm 10,9$ % соответственно и достоверно не отличалась от таковой у больных после РМЭ ($87,0 \pm 4,6$; $67,8 \pm 6,7$ и $62,2 \pm 7,2$ % соответственно; $p > 0,05$) (рис. 2).

При анализе эстетических результатов в группе ОСО пациентки жаловались на асимметрию молочных желез, уменьшение объема оперированной железы и западение ткани в области удаленного квадранта.

Эстетические результаты лечения: средний балл при ОСО – $2,2 \pm 0,7$ (удовлетворительно), при РМЭ – 1,0 (неудовлетворительно); при выполнении РМЭ пациентки были достоверно не удовлетворены эстетическим результатом по сравнению с ОСО ($p < 0,05$).

Наиболее частым ранним послеоперационным осложнением в обеих группах являлось нагноение послеоперационной раны. Частота послеоперационных осложнений в группе ОСО составила 7,7 %, в группе РМЭ – 6,8 % ($p > 0,05$).

Обсуждение

Невысокую частоту местных рецидивов можно объяснить проведением ЛТ при ОСО и дополнительным облучением ложа опухоли («буст»). На сегодняшний день применение НАХТ при лечении МР РМЖ оправданно, так как она улучшает показатели ОВ и БРВ, а также может создавать условия для выполнения ОСО за счет уменьшения размеров опухолевого узла [5, 9, 14].

Проведение неoadъювантной терапии у 6 (23,2 %) больных, которым планировалась РМЭ, позволило создать условия для выполнения ОСО в результате уменьшения размера первичного опухолевого узла, регрессии метастатических лимфатических узлов. Когда можно сказать, что МР-опухоль переведена в опера-

бельное состояние? Когда в результате системной терапии достигнуто сочетание технической резектабельности, уменьшения размеров опухолевых проявлений и отсутствия новых метастазов [14].

Проведенное нами исследование показало, что ОСО при комплексном лечении больных МР РМЖ III стадии не ухудшают непосредственные и отдаленные результаты лечения при 3-, 5- и 10-летнем периоде наблюдения. Частота местных рецидивов в группе ОСО при 5-летнем периоде наблюдения составила 7,7 %, или 1,5 % в год, что соответствует рекомендациям EUSOMA (European Society of Mastology – Европейского общества мастологов), касающимся лечения раннего РМЖ: частота местных рецидивов при органосохраняющем лечении не должна превышать 1,5–2,0 % в год [15].

Заключение

ОСО у больных РМЖ III стадии могут быть выполнены при опухолях T1–2 (средним размером $\leq 2,5$ см). При T3 ОСО могут быть выполнены в случае регрессии опухоли до размера $\leq 3,3$ см в результате неoadъювантного лечения, не уменьшая БРВ. Выполнение ОСО при опухолях T4b (изъязвление кожи) после успешного неoadъювантного лечения остается diskutabelным и требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 году. М.: МИА, 2005. С. 268. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2003. Moscow: MIA, 2005. P. 268. (In Russ.).]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. М., 2014. С. 26–8; 116. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Status of the oncologic assistance to the population of Russia in 2013. Moscow, 2014. Pp. 26–8; 116. (In Russ.).]
3. Mitov F.S., Molov V.V. Breast-conserving surgery in early-stage breast cancer (indications, local recurrences, survival, cosmetic results). Folia Med (Plovdiv) 2006;48(1):23–30.
4. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. М.: АБВ-пресс, 2013. С. 86–8; 101–2; 151–60; 234. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazova T.Yu. et al. Clinical recommendations on the diagnostics and treatment of the mammary gland cancer. Moscow: ABV-press, 2013. Pp. 86–8; 101–2; 151–60; 234. (In Russ.).]
5. Cho J.H., Park J.M., Park H.S. et al. Oncologic safety of breast-conserving surgery compared to mastectomy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 2013;108(8): 531–6.
6. Hudis C., Modis S. Preoperative chemotherapy for breast cancer: miracle or mirage? JAMA 2007;298(22):2665–7.
7. Mittendorf E.A., Buchholz T.A., Tucker S.L. et al. Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy. Ann Surg 2013;257(2):173–9.
8. Murhny C. Neoadjuvant therapy for breast cancer. Oncology 2009;23(Suppl):20–7.
9. Onitilo A.A., Engel J.M., Stankowski R.V., Doi S.A. Survival comparisons for breast conserving surgery and mastectomy revisited: community experience and the role of radiation therapy. Clin Med Res 2015;13(2):65–73.
10. Shin H.C., Han W., Moon H.G. et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2013;20(8):2582–9.
11. Демидов В.П., Пак Д.Д. Органосохраняющие операции в лечении локализованного и местно-распространенного рака молочной железы. Маммология 1993;(4):45–51. [Demidov V.P., Pak D.D. Organ preserving operations in the treatment of the localized and locally spread mammary gland cancer. Mammologiya = Mammology 1993;(4):45–51. (In Russ.).]
12. Демидов В.П., Островцев Л.Д. Функционально-щадящая мастэктомия в лечении местно-распространенного рака молочной железы IIB и IIIB (T1–3N1–2M0) стадий. Маммология 1993;(3):54–61. [Demidov V.P., Ostrovtshev L.D. Function preserving mastectomy in the treatment of the locally spread IIB and IIIB mammary gland cancers (T1–3N1–2M0). Mammologiya = Mammology 1993;(3):54–61. (In Russ.).]
13. DeVita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Cancer: principles & practice of oncology. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, 2008. Pp. 1624–5.
14. Портной С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы. Актуальные аспекты клинической маммологии. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.М. Портного. М.: Авторская академия, 2014. С. 244; 263–5. [Portnoy S.M. Treatment of the locally spread mammary gland cancer. Actual aspects of the clinical mammology. Ed. by E.B. Kampova-Polevaya, S.M. Portnoy. Moscow: Avtorskaya Akademiya, 2014. Pp. 244; 263–5. (In Russ.).]
15. Rutgers E.J. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. Eur J Cancer 2001;37(4):447–53.

Психологический дистресс у больных раком молочной железы после различных видов противоопухолевого лечения

Т.И. Грушина¹, Г.А. Ткаченко²

¹ГАОУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105120, Москва, ул. Земляной вал, 53;

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

Контакты: Татьяна Ивановна Грушина tgrushina@gmail.com

В целях изучения психоэмоционального состояния больных раком молочной железы после различных видов противоопухолевого лечения нами были протестированы с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и Опросника выраженности психопатологической симптоматики 172 больных на различных этапах наблюдения. Исследование показало, что через 5–7 дней у всех больных после радикальной мастэктомии (РМЭ), у всех больных после радикальной резекции (РР) и у 53 % после первичной реконструктивной операции (РК) уровень тревоги был повышен. В те же сроки признаки депрессии отсутствовали у 20,7 %, а депрессивное состояние было выявлено у 79,3 % больных всех групп. Через год средние значения показателей тревоги, находившиеся на критическом уровне, снизились у больных после РМЭ и после РК, но увеличились у больных после РР. Признаки депрессии отсутствовали у 32,7 % больных, субклинически выраженная депрессия была выявлена у 44,0 %, клинически выраженная депрессия — у 23,3 % больных всех групп. Степень тяжести психологического дистресса зависела от объема хирургического лечения, причем ни РР, ни РК не защитили больных от его развития. Через 3–4 года после окончания лечения общий индекс тяжести дистресса был вдвое выше у больных, перенесших комбинированное лечение, по сравнению с больными, перенесшими комплексное лечение. Психологическое обследование позволяет выявить признаки дистресса, которые могут негативно сказаться на личностной комплаентности больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, психологический дистресс, радикальная мастэктомия, радикальная резекция, реконструктивная операция, противоопухолевое лечение

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-56-62

Psychological distress in patients with breast cancer after different antitumor treatments

T.I. Grushina¹, G.A. Tkachenko²

¹Moscow Research and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow Healthcare Department; 53 Zemlyanoy Val St., Moscow, 105120, Russia;

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

To investigate the psychoemotional status of patients with breast cancer after different antitumor treatments, the authors used the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Psychopathological Symptom Inventory to examine 172 patients in different follow-up periods. The investigation showed that after 5–7 days, anxiety levels were elevated in all patients after radical mastectomy (RME), in all patients after radical resection (RR) and in 53 % after primary reconstructive surgery (RS). In the same periods, the signs of depression were absent in 20.7 % and a depressive state was detected in 79.3 % of the patients in all the groups. One year later, the mean anxiety values that had been at the critical level declined in the patients after RME and after RS, but increased in those after RR. The signs of depression were absent in 32.7 % of the patients; in all the groups subclinical and clinical depression was found in 44 and 23.3 %, respectively. The degree of psychological distress depended on surgical treatment volume, RR and RS failing to protect the patients from its progression. Three-four years after treatment, the total distress index was twice higher in patients after combined treatment than in those after multimodality one. Psychological testing can reveal distress signs that may negatively affect patients' compliance.

Key words: breast cancer, psychological distress, radical mastectomy radical resection, reconstructive surgery, antitumor treatment

Введение

Выявление злокачественной опухоли молочной железы, существующее представление о фатальном характере заболевания, ожидание предстоящей операции с возможной утратой молочной железы и лечения,

сопряженного со многими побочными эффектами, отсутствие гарантии полного выздоровления, — все это вызывает у больных сильный стресс. В ответ на него развиваются психоэмоциональные расстройства, или, по терминологии Г. Селье (1979), психологический

дистресс (греч. *dys* — приставка, означающая расстройство, + англ. *stress* — напряжение) [1]. Его общими для больных раком молочной железы (РМЖ) проявлениями, по данным многих авторов, являются тревога, депрессия, измененные эмоциональные реакции и межличностные отношения, социальная изоляция [2–6]. Индивидуальные различия в тяжести психологического дистресса в основном связаны с возрастом, уровнем образования, наличием знаний о РМЖ и его лечении, собственной способностью противостоять стрессу, социальным положением и поддержкой окружающих [7].

Динамике показателей психологического дистресса у больных РМЖ на разных этапах лечения и наблюдения посвящены многие исследования. Их авторы отмечают, что со временем данные показатели уменьшаются, однако оставаясь при этом годами на более высоком уровне, чем в общей популяции [8–10]. Наличие анатомо-функциональных осложнений противоопухолевого лечения [11] усугубляет психоэмоциональные расстройства, приводя в них некоторые особенности [12–15].

Зависимость тяжести дистресса и качества жизни, связанного со здоровьем, у больных РМЖ от объема хирургического вмешательства изучалась рядом авторов. Исследование соотношения между видом мастэктомии и тяжестью симптомов психологического дистресса у 227 больных показало, что через 3 мес у 38,8 % пациенток после «частичной мастэктомии» (термин авторов) и у 25,8 % после радикальной мастэктомии (РМЭ) показатели дистресса были высокими. Спустя 15 мес в обеих группах у 35,1 % больных они оставались высокими и идентичными [16]. Опрос 167 больных РМЖ, в подавляющем большинстве перенесших РМЭ, с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale) на протяжении 18 мес от начала лечения показал, что у 38,4 % из них отмечался высокий уровень тревоги и у 22,2 % — высокий уровень депрессии [17]. По данным [18], степень выраженности дистресса коррелировала с объемом проведенной операции. Авторы пришли к такому выводу после тестирования 149 больных РМЖ, выявив после оперативного вмешательства у 22 % из них психологический дистресс, у 28 % — тревогу и у 18 % — депрессию. Этим данным противоречат результаты проведенного на протяжении 2 лет исследования — уровни депрессии и тревоги у 258 больных РМЖ, перенесших РМЭ, РМЭ с реконструкцией и радикальную резекцию (РР), были аналогичными [19]. Изучение психоэмоционального состояния 39 больных РМЖ, перенесших РМЭ, и 28 больных, которым была произведена отсроченная реконструкция молочной железы, показало ослабление на протяжении 1–6 лет признаков дистресса у всех пациенток, однако общий индекс тяжести дистресса был выше у послед-

ней группы [20]. Качество жизни, связанное со здоровьем, с учетом психоэмоциональной сферы, по данным [21], было выше у больных РМЖ, перенесших органосохраняющие операции, по сравнению с перенесшими РМЭ с реконструкцией и без, а по данным [22, 23] — у пациенток, перенесших РМЭ с одномоментной реконструкцией молочной железы.

Что касается показателей психологического дистресса у больных РМЖ, получавших лучевую терапию, то его низкие значения по визуальной аналоговой шкале (Distress Thermometer) были отмечены у 59,2 % из 264 наблюдаемых больных, а показатели, расцененные как патологические, — у 40 %, в том числе у 2 % — резко выраженные [24]. Причем, как отмечают авторы [25], качество жизни, связанное со здоровьем, выше у больных, перенесших интраоперационную лучевую терапию, по сравнению с перенесшими дистанционную лучевую терапию. Проведенное с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии психологическое исследование 323 пациенток с РМЖ, получавших противоопухолевое лечение, позволило выделить подгруппу из 8 % больных, у которых на фоне проводимой химиотерапии отмечались высокие показатели дистресса на протяжении 8 мес после постановки диагноза [7].

Целью нашей работы являлось изучение психоэмоционального состояния больных РМЖ в 3 временных точках после различных видов противоопухолевого лечения.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 172 больные РМЖ I–IIIb стадий (средний возраст — $52,5 \pm 12,5$ года). У всех больных было получено добровольное согласие на участие в исследовании; больных с подозрением на психическую патологию и с выраженными акцентуациями характера не включали. Из наблюдаемых больных 88 была произведена РМЭ в модификациях D. Patey и W. Dyson или J. Madden, 40 — органосохраняющая операция в объеме РР и 44 — РМЭ с первичной (одномоментной) реконструкцией молочной железы (РК). Все операции осуществлялись в онкологических учреждениях страны, объем вмешательства был относительно одинаковым.

Комбинированное лечение, состоящее из 2 компонентов — РМЭ и пред- и/или послеоперационной дистанционной лучевой или лекарственной терапии, было проведено 10 больным. Комплексное лечение, включающее все 3 компонента, было выполнено 12 больным.

Исследование проводилось в 3 временных точках — через 5–7 дней после операции, через 1 год после операции и через 3–4 года после окончания лечения.

Использовались следующие психометрические методы:

1) *Госпитальная шкала тревоги и депрессии*, разработанная A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г. для выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии в условиях общемедицинской практики [26] и адаптированная для использования в отечественной популяции М.Ю. Дробизевым в 1993 г.

Шкала проста в применении и обработке, обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении этих двух эмоциональных состояний. В шкале исключены симптомы тревоги и депрессии, которые могут быть интерпретированы как проявления соматического заболевания (например, головокружение, головные боли и др.). Шкала состоит из 14 утверждений и включает 2 субшкалы: «Тревога» и «Депрессия». Пункты субшкалы «Тревога» составлены на основе, соответствующей секции стандартизованного клинического интервью (Present State Examination) и личному клиническому опыту авторов, и отражают преимущественно психологические проявления тревоги. Пункты субшкалы «Депрессия» отобраны из списка наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов и отражают преимущественно ангедонический компонент депрессивного расстройства.

Методика применения была следующей: бланк шкалы, сопровождающийся подробной инструкцией, выдавался больной для самостоятельного заполнения. Каждому из 14 утверждений соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой шкале, при этом выделяются 3 области его значений:

- 0–7 — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8–10 — субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

Данный психометрический метод использовался у 150 больных РМЖ через 5–7 дней и через 1 год после оперативного вмешательства;

2) *Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised)*, адаптация и валидизация которого произведена в лаборатории психологии и психотерапии посттравматического стресса Института психологии РАН [27]. Опросник состоит из 90 утверждений, отражающих наличие как соматических, так и психологических проблем [28] по 9 основным субшкалам:

- «Тревожность» — высокий уровень манифестируемой тревожности, соотносящийся с проявлениями нервозности, напряжения, дрожи, приступами паники, ощущением насилия, чувством опасности, опасения и страха;

- «Депрессивность» — совокупность таких проявлений депрессии, как отсутствие интереса к жизни, недостаток мотивации, потеря жизненной энергии, чувство безнадежности, мысли о суициде и т. д.;

- «Соматизация» — дистресс, возникающий из ощущения телесной дисфункции; компонентами расстройства являются также головные боли, другие боли, дискомфорт общей мускулатуры и в дополнение — соматические эквиваленты тревожности;

- «Обсессивность-компульсивность» — вопросы, касающиеся мыслей, импульсов и действий, которые переживаются индивидом как непрерывные, непреодолимые и чуждые;

- «Межличностная сенситивность» — самоосуждение, чувство беспокойства и заметный дискомфорт в процессе межличностного взаимодействия, а также негативные ожидания относительно любых коммуникаций с другими людьми;

- «Враждебность» — мысли, чувства или действия, являющиеся проявлениями негативного аффективного состояния злости (агрессия, раздражительность, гнев и негодование);

- «Фобическая тревожность» — стойкая реакция страха на определенных людей, места, объекты или ситуации, которая характеризуется как иррациональная и неадекватная по отношению к стимулу и ведет к избегающему поведению;

- «Паранойальность» — подозрительность, страх потери независимости, напыщенность, враждебность;

- «Психотизм» — избегающий, изолированный, шизоидный стиль жизни.

Методика применения была следующей: опросник выдавался больной для самостоятельного заполнения с просьбой оценить в указанных 9 кластерах степень своего дискомфорта в течение последней недели по 5-балльной шкале (от 0 до 4), где 0 соответствует позиции «совсем не беспокоит», а 4 — «очень сильно беспокоит». Оценка и интерпретация результатов проводилась как по выраженности отдельных субшкал, так и по интегральному показателю — общему индексу тяжести дистресса (General Severity Index, GSI). Последний рассчитывается как среднее арифметическое значение теста — сумма баллов по всем вопросам, деленная на 90. Так как GSI включает данные о количестве симптомов и их выраженности, он является наиболее информативным показателем, отражающим уровень дистресса больной.

Данный психометрический метод использовался у 22 больных РМЖ через 3–4 года после комбинированного или комплексного противоопухолевого лечения.

Математико-статистическая обработка полученных данных проводилась в программном пакете Statistica 10.0 и включала анализ значимости различий в уровне выраженности исследуемого признака

для несвязанных выборок по критерию Манна–Уитни.

Результаты

По данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии через 5–7 дней после оперативного вмешательства уровень тревоги был повышен у всех больных после РМЭ, у всех после РР и у 53 % больных после РК. Высокий уровень тревоги отмечен у 61,8 % больных после РМЭ, у 31,8 % после РР и у 32,5 % после РК. Субклинически выраженная тревога выявлена у 38,2 % больных после РМЭ, у 65 % после РР и у 20,5 % после РК. Наиболее высокие средние показатели тревоги были отмечены в группе больных, перенесших РМЭ.

Через 1 год средние значения показателей тревоги, хотя и находясь на критическом уровне, снизились у больных после РМЭ и после РК, но увеличились у больных после РР (табл. 1).

Через 5–7 дней после оперативного вмешательства признаки депрессии отсутствовали у 20,7 % больных, а депрессивное состояние было выявлено у 79,3 % больных всех групп. Наиболее высокие средние показатели депрессии были отмечены в группе перенесших РМЭ ($p < 0,05$).

Через 1 год после оперативного вмешательства признаки депрессии отсутствовали у 32,7 % больных, субклинически выраженная депрессия была выявлена у 44 %, клинически выраженная депрессия – у 23,3 % больных всех групп. Достоверных различий между группами не было получено, но самый высокий уровень депрессии сохранялся у больных после РМЭ и отмечалась тенденция усиления депрессии у перенесших РК (табл. 2).

По данным Опросника выраженности психопатологической симптоматики через 3–4 года после окончания лечения значения субшкал «Тревож-

ность», «Депрессивность», «Соматизация», «Обсессивность-компульсивность», «Межличностная чувствительность», «Враждебность», «Паранойяльность», «Психотизм» были меньше у больных РМЖ, перенесших комплексное лечение, чем у больных, перенесших комбинированное лечение. Достоверность этих различий между группами была получена по шкалам «Депрессивность» и «Враждебность». GSI был вдвое выше у больных, перенесших комбинированное лечение (табл. 3).

Обсуждение

В последние годы значительно расширились показания к органосохраняющим и реконструктивным операциям при РМЖ. Предполагалось не только улучшить эстетические результаты лечения, что крайне важно для женщин, но и уменьшить переживания в стрессовой ситуации.

При сравнении РМЭ с РР молочной железы или ее РК неоспоримым фактом явилось достижение хороших косметических результатов при проведении последних. Что же касается развития психоэмоциональных расстройств после этих операций, то, по приведенным выше данным литературы, исследователи расходятся в своих оценках.

По нашим данным, различный объем хирургического вмешательства по-разному переживается больными, и ни одна операция не ведет к выздоровлению в полном смысле этого слова.

Через 5–7 дней после операции такое проявление психологического дистресса, как тревога, отмечалось у всех больных после РМЭ и после РР и у 53 % больных после РК. Однако наиболее высокие средние показатели были отмечены в группе больных, перенесших РМЭ, что вполне объяснимо. Через 1 год средние значения показателей тревоги, продолжая оставаться на критическом, пороговом уровне, снизились у боль-

Таблица 1. Уровень тревоги у больных РМЖ ($n = 150$) в зависимости от вида хирургического лечения и сроков исследования

Срок исследования	РМЭ ($n = 66$)	РР ($n = 40$)	РК ($n = 44$)	p
Через 5–7 дней после операции	$10,9 \pm 3,9$	$9,7 \pm 1,5$	$8,9 \pm 3,9$	$> 0,05$
Через 1 год после операции	$9,4 \pm 3,2$	$11,4 \pm 1,9$	$8,6 \pm 1,2$	$> 0,05$

Таблица 2. Уровень депрессии у больных РМЖ ($n = 150$) в зависимости от вида хирургического лечения и сроков исследования

Срок исследования	РМЭ ($n = 66$)	РР ($n = 40$)	РК ($n = 44$)	p
Через 5–7 дней после операции	$12,1 \pm 2,1^*$	$7,7 \pm 1,9$	$7,4 \pm 2,2$	$< 0,05$
Через 1 год после операции	$10,9 \pm 2,3$	$7,9 \pm 1,9$	$8,1 \pm 2,3$	$> 0,05$

* Достоверные различия между группами.

Таблица 3. Выраженность психопатологической симптоматики (среднее значение $\pm$ SD) у больных РМЖ в зависимости от вида противоопухолевого лечения

Симптоматика	Комбинированное лечение (n = 10)	Комплексное лечение (n = 12)	p
Тревожность	0,80 $\pm$ 0,14	0,51 $\pm$ 0,49	> 0,05
Депрессивность	1,37 $\pm$ 0,48	0,53 $\pm$ 0,33	< 0,05*
Соматизация	1,12 $\pm$ 0,33	0,71 $\pm$ 0,44	> 0,05
Обсессивность-компульсивность	0,90 $\pm$ 0,27	0,58 $\pm$ 0,43	> 0,05
Межличностная сензитивность	0,96 $\pm$ 0,37	0,63 $\pm$ 0,58	> 0,05
Враждебность	0,93 $\pm$ 0,49	0,37 $\pm$ 0,38	< 0,05*
Фобическая тревожность	0,26 $\pm$ 0,12	0,29 $\pm$ 0,42	> 0,05
Паранойальность	0,83 $\pm$ 0,49	0,42 $\pm$ 0,38	> 0,05
Психотизм	0,50 $\pm$ 0,32	0,27 $\pm$ 0,39	> 0,05
GSI	0,91 $\pm$ 0,25	0,50 $\pm$ 0,38	> 0,05

* Достоверные различия между группами.

ных после РМЭ и после РК, но увеличились у больных, перенесших РР. По-видимому, эта тревога связана с опасениями развития рецидива в оставшейся части молочной железы, как и отмечали сами больные в ходе беседы.

Что касается другого проявления дистресса — депрессии, то через 5–7 дней после оперативного вмешательства она была выявлена у 79,3 % больных всех групп. Ее наиболее высокие средние показатели были отмечены в группе перенесших РМЭ. Это объясняется утратой молочной железы — органа, ассоциируемого с женской идентификацией; разочарованием своим внешним видом; боязнью нарушения семейных отношений — страхом быть отвергнутой мужем или, в случае отсутствия брака, переживаниями, связанными с невозможностью создания семьи. Через 1 год признаки депрессии у больных после РМЭ снизились, у больных после РР остались на том же уровне, и была отмечена тенденция усиления депрессии у больных, перенесших РК. Достоверных различий между группами не было получено, но самый высокий уровень депрессии по-прежнему был у больных после РМЭ.

Через 3–4 года выраженность таких симптомов, как тревожность, депрессивность, соматизация, обсессивность-компульсивность, межличностная сензитивность, враждебность, паранойальность, психотизм, была меньше у больных РМЖ, перенесших комплексное лечение, чем у больных, перенесших комбинированное лечение. GSI был вдвое ниже также у больных после комплексного лечения. Полученные результаты на первый взгляд несколько парадоксальны, так как очевидно: чем тяжелее лечение, тем более выраже-

ны его последствия. Но, возможно, это не так для психологического дистресса. Интерпретируя эти данные, можно предположить, что, с одной стороны, результаты могут быть соотнесены с особенностями личностной организации наблюдаемых групп больных и необходимо продолжение исследования на большем количестве больных. С другой стороны, длительное и тяжелое комплексное лечение, назначаемое в связи с большой распространенностью злокачественного процесса, а следовательно, со смертельной угрозой и высоким риском дальнейшего прогрессирования заболевания, повышает психологическую приспособляемость больных.

В заключение следует отметить, что, несомненно, тактику лечения, включая объем оперативного вмешательства, определяет врач. Тем не менее часто бывают ситуации, когда женщине предлагается выбор, особенно при решении вопроса о выполнении органосохраняющей или реконструктивной операции. В таких случаях подбор хирургического лечения с учетом личностных особенностей каждой женщины даст возможность врачу существенно снизить у нее психоэмоциональные расстройства, что, в свою очередь, положительно скажется и на соблюдении дальнейшего режима лечения.

Выводы

- Проявления и степень выраженности психологического дистресса у больных РМЖ зависят от объема хирургического вмешательства.
- Органосохраняющие и реконструктивные операции при РМЖ не защищают больных от развития психоэмоциональных расстройств.

• Независимо от объема операции больные РМЖ нуждаются в психологическом обследовании для выявления пороговых, клинических уровней тревоги и депрессии, наличие которых может негативно сказаться на личностной комплаентности больных.

• Раннее привлечение психологов для работы с больными РМЖ позволит разработать индивидуальные мероприятия по предупреждению психоэмоциональных расстройств в процессе и после радикального лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Прогресс, 1979. 123 с. [Sel'e G. Stress without distress. Moscow: Progress, 1979. 123 p. (In Russ.)].
2. Чулкова В.А. Психологические исследования личностных реакций на болезнь при раке молочной железы. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб., 1999. 19 с. [Chulkova V.A. Psychological studies of personal reactions on the disease at the mammary gland cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate of psychology. Saint Petersburg, 1999. 19 p. (In Russ.)].
3. Шарова О.Н. Особенности психических расстройств у женщин после радикального лечения РМЖ и формирование при них механизмов психологической защиты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2000. 23 с. [Sharova O.N. Peculiarities of psychic disorders at women after the radical treatment of the breast cancer and the formation of psychological defense mechanisms for it. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Chelyabinsk, 2000. 23 p. (In Russ.)].
4. Ворона О.А. Психологические последствия стресса у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М., 2005. 25 с. [Vorona O.A. Psychological consequences of the stress at patients with mammary gland cancer. Author's abstract of thesis ... of candidate of psychology. Moscow, 2005. 25 p. (In Russ.)].
5. Fann J.R., Thomas-Rich A.M., Katon W.J. et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(2):112–26.
6. Atalay O.T., Özkir A., Çalik B.B. et al. Effects of phase I complex decongestive physiotherapy on physical functions and depression levels in breast cancer related lymph edema. *J Phys Ther Sci* 2015;27(3):865–70.
7. Chirico A., Lucidi F., Mallia L. et al. Indicators of distress in newly diagnosed breast cancer patients. *PeerJ* 2015;3:e1107.
8. Lepore S.J., Coyne J.C. Psychological interventions for distress in cancer patients: a review of reviews. *Ann Behav Med* 2006;32(2):85–92.
9. Stanton A.L., Bower J.E. Psychological adjustment in breast cancer survivors. *Adv Exp Med Biol* 2015;862:231–42.
10. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:32.
11. Грушина Т.И. Осложнения комплексного лечения рака молочной железы. В кн.: Актуальные аспекты клинической маммологии. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.М. Портного. М.: Авторская академия, 2014. С. 464–481. [Grushina T.I. Complications at the comprehensive treatment of the mammary gland cancer. In: Actual aspects of clinical mammology. Ed. by E.B. Kampova-Polevaya, S.M. Portnoy. Moscow: Avtorskaya Akademiya, 2014. Pp. 464–81. (In Russ.)].
12. Койчакаева А.С. Психоэмоциональные расстройства и качество жизни у больных с неврологическими проявлениями постмастэктомического синдрома. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 25 с. [Koychakaeva A.S. Psychoemotional disorders and life quality and patients with neurologic symptoms of the postmastectomy syndrome. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2004. 25 p. (In Russ.)].
13. Fu M.R., Ridner S.H., Hu S.H. et al. Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004 to 2011. *Psychooncology* 2013;22(7):1466–84.
14. Dominick S.A., Natarajan L., Pierce J.P. et al. The psychosocial impact of lymphedema-related distress among breast cancer survivors in the WHEL Study. *Psychooncology* 2014;23(9):1049–56.
15. Ткаченко Г.А., Грушина Т.И., Кукушина А.А. Психологическое исследование личности больных раком молочной железы, перенесших радикальное лечение и страдающих отеком верхней конечности на стороне операции. *Вестник психотерапии* 2015;54(59):98–110. [Tkachenko G.A., Grushina T.I., Kukshina A.A. Psychological character research of patients with mammary gland cancer, undergoing the radical treatment and having the upper extremity edema at the operated side. *Vestnik psikhoterapii = Psychotherapy Herald* 2015;54(59):98–110. (In Russ.)].
16. Maunsell E., Brisson J., Deschenes L. Psychological distress after initial treatment for breast cancer: a comparison of partial and total mastectomy. *J Clin Epidemiol* 1989;42(8):765–71.
17. Vahdaninia M., Omidvari S., Montazeri A. What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45(3):355–61.
18. Schubart J.R., Emerich M., Farnan M. et al. Screening for psychological distress in surgical breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21(10):3348–53.
19. Parker P.A., Youssef A., Walker S. et al. Short-term and long-term psychosocial adjustment and quality of life in women undergoing different surgical procedures for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(11):3078–89.
20. Metcalfe K.A., Zhong T., Narod S.A. et al. A prospective study of mastectomy patients with and without delayed breast reconstruction: long-term psychosocial functioning in the breast cancer survivorship period. *J Surg Oncol* 2015;111(3):258–64.
21. Sun Y., Kim S.W., Heo C.Y. et al. Comparison of quality of life based on surgical technique in patients with breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(1):22–7.
22. Nano M.T., Gill P.G., Kollias J. et al. Psychological impact and cosmetic outcome of surgical breast cancer strategies. *ANZ J Surg* 2005;75(11):940–7.
23. Ткаченко Г.А., Арсланов Х.С., Яковлев В.А. и др. Влияние реконструктивно-пластических операций на качество жизни больных раком молочной железы в отдаленном периоде. *Вопросы онкологии* 2008;54(6):724–8. [Tkachenko G.A., Arslanov Kh.S., Yakovlev V.A. et al. Influence of reconstructive operations on the life quality of patients with mammary gland cancer in the long term period. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2008;54(6):724–8. (In Russ.)].
24. Méry B., Froissart G.D., Vallard A. et al. Screening psychological distress in breast cancer patients on treatment. *Bull Cancer* 2015;102(10):845–53.
25. Welzel G., Boch A., Sperk E. et al. Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A. *Radiat Oncol* 2013;8:9.
26. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–70.
27. Тарабрина Н.В., Агарков В.А., Быховец Ю.В. и др. Практическое руководство

ство по психологии посттравматического стресса. Ч. 1. Теория и методы. М.: Когито-Центр, 2007. 208 с. [Tarabrina N.V., Agarkov V.A., Bykhovets Yu.V. et al. Practical guidelines on the post-traumatic stress psychology. Pt. 1. Theory and methods. Moscow: Kogito-Tsentr, 2007. 208 p. (In Russ.)].

28. Шаталова Н.Е. Психопатологическая симптоматика и ее роль в рецидиве онкологического заболевания (на примере больных раком молочной железы). В кн.: Развитие психологии в системе комплексного человекознания. Под ред. А.Л. Журавлева, В.А. Кольцовой. Ч. 2. М.: Институт психологии РАН, 2012. 696 с. [Shatalova N.E.

Psychopathologic symptoms and its role in the relapse of the oncologic disease (at the example of patients with mammary gland cancer). In: Development of psychology in the system of the comprehensive anthropology. Ed. by A.L. Zhuravlev, V.A. Kol'tsova. Pt. 2. Moscow: Institut psikhologii RAN, 2012. 696 p. (In Russ.)].

Органосохраняющее лечение первично-диссеминированного рака молочной железы с метакронным билатеральным поражением

Ю.А. Рагулин, Г.В. Афонин, Г.Г. Аминов, А.В. Сидорин

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

Контакты: Юрий Александрович Рагулин yuri.ragulin@mail.ru

Основным методом лечения первично-диссеминированного рака молочной железы (РМЖ) остается системная лекарственная терапия. Проблема использования локальных методов в лечении больных РМЖ с отдаленными метастазами до конца не решена. Большинство представленных в современной литературе исследований свидетельствуют о достоверном улучшении показателей выживаемости пациентов при дополнении системной терапии локальным методом воздействия на первичную опухоль, основной целью которого является установление местного контроля. Вместе с тем открытыми остаются вопросы выбора оптимальных методов лечения, их последовательности и комбинирования. В статье описан случай успешного органосохранного химиолучевого лечения первично-диссеминированного РМЖ с метакронным билатеральным поражением.

Ключевые слова: рак молочной железы IV стадии, хирургия, лучевая терапия

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-63-67

Organ-sparing treatment for primarily disseminated breast cancer with metachronous bilateral involvement

Yu.A. Ragulin, G.V. Afonin, G.G. Aminov, A.V. Sidorin

A.F. Tsyb Medical Radiology Research Center — Branch of National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga Region, 249036, Russia

Systemic drug therapy remains first-line treatment for primarily disseminated breast cancer (BC). The problem in the use of local methods to treat BC patients with distant metastases has not been fully solved. The most of investigations presented in the modern literature suggest that patients show significantly better survivals after adjuvant systemic therapy with local exposure of a primary tumor, the main goal of which is its local monitoring. At the same time, the choice of optimal treatments and their sequence and combination remain to be explored. The paper describes a case of successful organ-sparing chemoradiation therapy for primarily disseminated BC with metachronous bilateral involvement.

Key words: breast cancer stage IV, surgery, radiotherapy

Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенной онкопатологией как в мире, так и в России. В 2014 г. 18,2 % от всего объема злокачественных новообразований составил именно РМЖ. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями [1]. Значительный интерес представляет билатеральное поражение молочных желез. В отечественной и зарубежной литературе по данным разных авторов частота встречаемости двустороннего РМЖ варьирует от 0,1 до 20 %. Метакронный РМЖ составляет 3–15 % всех случаев заболевания, реже регистрируются синхронные опухоли — от 0,9 до 4,5 % [2–8]. Еще реже в онкологической практике встречаются случаи первично-диссеминированного РМЖ с метакронным билатеральным поражением.

Как правило, больным РМЖ IV стадии проводится системная терапия, а локальные методы используются лишь в паллиативных целях (иссечение язвенно-некротического компонента, инфицированной первичной опухоли, снятие болевого синдрома и т. д.). Существует несколько теорий, доказывающих и, наоборот, опровергающих целесообразность использования различных методов местного воздействия в лечении РМЖ IV стадии. Поэтому пока вопрос о месте локальных методов в лечении больных РМЖ с отдаленными метастазами до конца не решен. Особенности развития, диагностики и течения первично-диссеминированного РМЖ с метакронным билатеральным поражением мало изучены. Остается ряд нерешенных задач, связанных с тактикой ведения данной прогностически неблагоприятной группы пациентов. В настоящее время в клинической практике

при лечении метастатического РМЖ общепризнанными являются 2 основных локальных метода: хирургия и лучевая терапия (ЛТ). Опубликованы исследования зарубежных и отечественных авторов, показывающие положительный эффект хирургического удаления первичной опухоли при метастатическом РМЖ [9–15]. В то же время ряд исследователей отдают предпочтение локорегионарной ЛТ в лечении данной патологии [16–18].

В настоящей статье представлен клинический случай успешного органосохранного лечения первично-диссеминированного РМЖ с метакронным билатеральным поражением.

Больная Е., 1967 г.р. Диагноз: *первично-множественный метакронный РМЖ. Рак правой молочной железы T2N2M1. Метастазы в кости. Комплексное лечение в 2010–2011 гг. Рак левой молочной железы T3N1M1. Химиолучевое лечение в 2015 г.*

Из анамнеза: в декабре 2010 г. самостоятельно обнаружила уплотнение в правой молочной железе, появились жалобы на боль в шейном и грудном отделах позвоночника. Сразу обратилась за медицинской помощью в МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Наследственный анамнез не отягощен, значимых факторов риска развития РМЖ не имеет. Нормостенического телосложения, без вредных привычек. Без сопутствующей патологии.

Status localis: пальпаторно в верхнем внутреннем квадранте правой молочной железы определяется опухолевое образование размером 2,5 см, подмышечные лимфатические узлы увеличены.

Выполнен стандартный перечень диагностических мероприятий при РМЖ.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез от 29.11.2010: в верхне-внутреннем квадранте правой молочной железы определяется опухолевое образование неправильной формы с нечеткими контурами, размером до 24 мм. Увеличенные лимфатические узлы правой аксиллярной области размером 18 и 16 мм. Выполнена пункция лимфатических узлов. По итогам цитологического исследования найдены клетки рака.

Маммография от 29.11.2010: на границе внутренних квадрантов имеется узловое образование с нечеткими неровными контурами размерами 17 × 12 мм. Расценивается как инфильтративный рак правой молочной железы. Протяженность инфильтрации 40 мм (рис. 1а).

Сцинтиграфия скелета от 07.12.2010: выявлены множественные очаги патологической гиперфиксации радиофармпрепарата в позвоночнике (Th3, Th4, Th11), ребрах, костях таза (правой лонной кости, обоих крестцово-подвздошных сочленениях, крыле и теле правой подвздошной кости, костях, образующих правую вертлужную впадину, правой седалищной кости, L1, L3, L4, L5), лопатках, проксимальном отделе правой бедренной кости, головке правой плечевой кости, рукоятке и теле грудины.

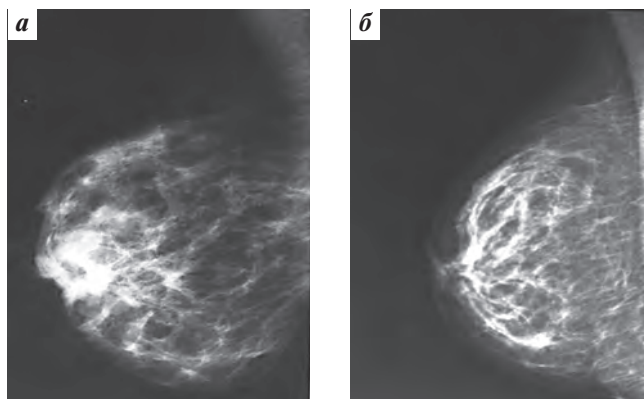


Рис. 1. Рентгеновская маммография в косой проекции: а — до лечения; б — после лечения, полная регрессия опухоли

При проведении спиральной компьютерной томографии (СКТ) костей скелета выявлены множественные литические очаги. Также выполнены обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости и органов малого таза. Данных за висцеральное метастазирование не получено.

Проведена биопсия опухоли под ультразвуковой навигацией. Морфологически верифицирован инвазивный дольковый рак II степени злокачественности по Elston и Ellis. При иммуногистохимическом исследовании в реакции с антителами к рецепторам эстрогенов 70 % умеренное окрашивание ядер клеток опухоли (Allred Score 7 баллов), в реакции с антителами к рецепторам прогестерона 65 % интенсивное окрашивание ядер клеток опухоли (Allred Score 7 баллов), экспрессия онкопротеина c-erbB-2 +1. (рис. 2).

В плане комплексного лечения больной было проведено 8 курсов полихимиотерапии по схеме таксотер + фарморубицин, курс паллиативной дистанционной ЛТ на молочную железу и лимфоколлекторы в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр (разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр), курс

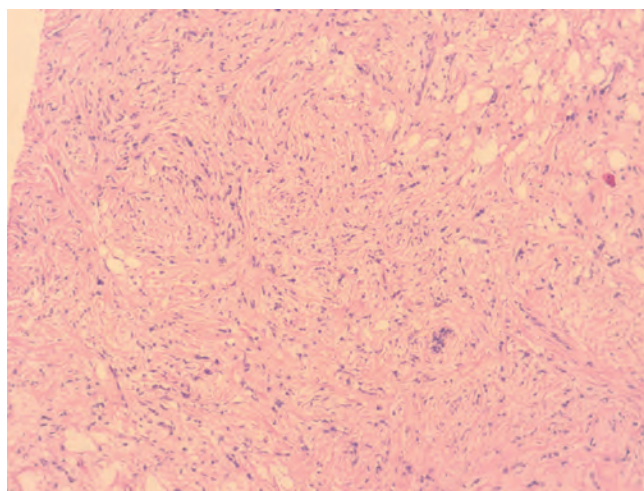


Рис. 2. Микротрепарат опухоли правой молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. × 100

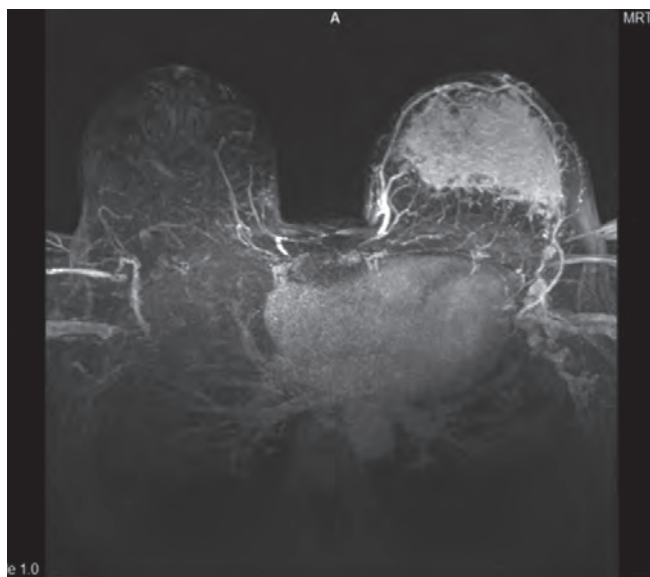


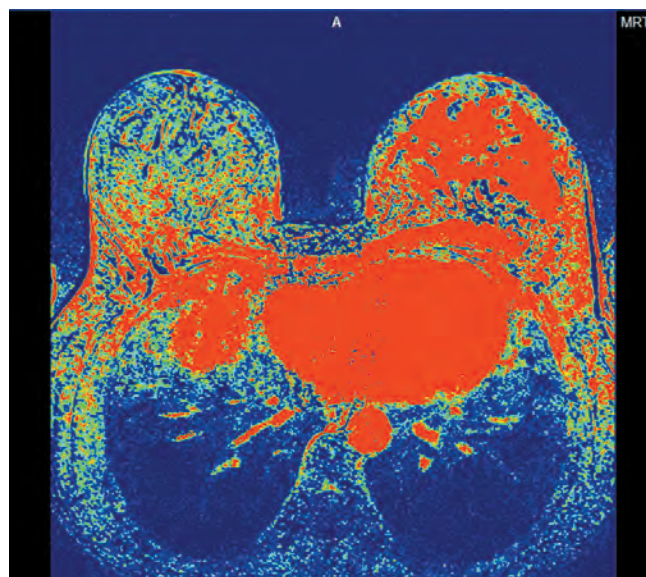
Рис. 3. МРТ молочных желез

дистанционной ЛТ на область С1–С2 позвоночника в СОД 30 Гр, гормонотерапия (золадекс, аримидекс 1 мг ежедневно). Также пациентка получала бисфосфонаты 3-недельными курсами.

Данные контрольных методов обследования показывали наличие положительной динамики со стороны литических метастатических очагов в костях скелета (нарастание периферического остеосклероза) и отсутствие висцеральных метастазов. Также отмечена полная регрессия опухоли в правой молочной железе (рис. 1б). Лимфатические узлы не увеличены. В левой молочной железе — фиброзно-инволютивные изменения без патологических образований.

В марте 2015 г. появились жалобы на боль и уплотнение в левой молочной железе. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез с динамическим контрастным усилением. Получена картина инфильтративного образования левой молочной железы с явными признаками злокачественности (нечеткие, неровные контуры, усиление сосудистого рисунка, активное накопление и вымывание контрастного препарата, размер 9,4 × 6,1 см). Левосторонняя подмышечная лимфаденопатия. Правая молочная железа без патологических образований (рис. 3).

Проведено УЗИ молочных желез: правая молочная железа без патологических образований, в левой молочной железе определяется участок неоднородной структуры размером до 9 мм, также в левой аксиллярной области отмечаются 2 лимфатических узла размером 7 и 8 мм. Проведена биопсия данного образования. Морфологически верифицирован инвазивный дольковый рак II степени злокачественности по Elston и Ellis. При иммуногистохимическом исследовании в реакции с антителами к рецепторам эстрогенов 5 % умеренное окрашивание ядер клеток опухоли (Allred Score 4 балла), в реакции с антителами



к рецепторам прогестерона отсутствует окрашивание ядер клеток опухоли (Allred Score 0 баллов), экспрессия онкопротеина c-erbB-2 +2. Индекс пролиферативной активности Ki-67 — 20 % (рис. 4).

Больная протестирована на наличие ряда мутаций BRCA1 и BRCA2. Наиболее распространенных мутаций, ответственных за повышение риска развития РМЖ и/или рака яичников, не выявлено.

СКТ костей скелета от 01.04.2015: стабилизация процесса; новых очагов деструкции не выявлено. Остеосцинтиграфия от 01.04.2015: по сравнению с предыдущими 8 исследованиями остаются множественные очаги патологического накопления радиофармпрепарата в проекции грудины, всех отделов позвоночника, ребер, правой бедренной кости, обеих лопаток. Появился новый очаг в проекции костей, образующих правую вертлужную

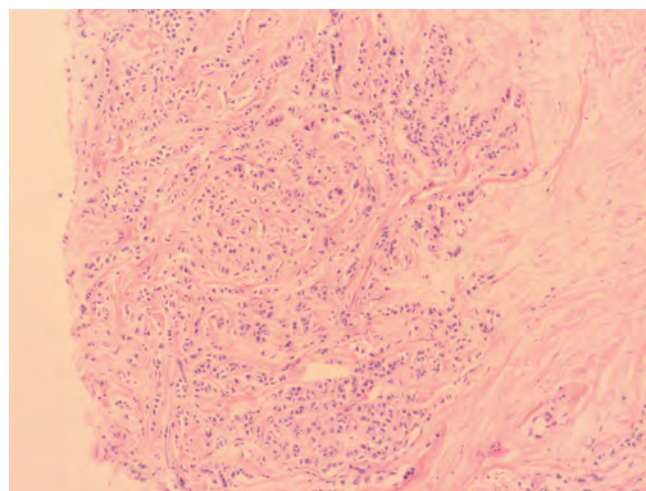


Рис. 4. Микропрепарат опухоли левой молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином. × 100



Рис. 5. Вид пациентки после завершения лечения

впадину (тело лонной кости). СКТ головного мозга: данных за поражение головного мозга не получено.

Развитие второй опухоли у больной проходило нетипично, поскольку длительное время не было патогномичных симптомов, при контрольном УЗИ и маммографическом исследовании в 2014 г. признаков опухоли не обнаружено. МРТ молочных желез позволила установить диагноз и оценить распространенность процесса. Подобное течение заболевания могло быть обусловлено проводимой гормонотерапией, к которой была чувстви-

тельна опухоль правой молочной железы. Кроме того, нельзя исключить метастатическое происхождение новообразования с левой стороны, однако совокупность морфологических и клинических характеристик свидетельствует в пользу первично-множественного метастатического процесса.

В рамках медикаментозного лечения больная с апреля 2015 г. получила 9 курсов полихимиотерапии по схеме карбоплатин AUC2 + паклитаксел (еженедельно) до июня 2015 г. Затем 4 курса карбоплатин + кселода и 5 курсов монохимиотерапии кселодой. С 13.07.2015 по 05.08.2015 на фоне полихимиотерапии проведен курс дистанционной ЛТ на левую молочную железу до СОД 45 Гр (РОД 2,5 Гр) и 42,5 Гр на надподключичную и подмышечную области слева. На фоне проводимого лечения отмечено развитие сухого эпидермита в области полей облучения, нейтропения II степени. В настоящее время больная проходит очередное контрольное обследование (рис. 5).

Представленный случай демонстрирует возможности ЛТ для локального контроля при первично-диссеминированном РМЖ с хорошим косметическим результатом. В ходе проведения гормонотерапии опухоль в контралатеральной молочной железе может развиваться нетипично. Химиолучевая терапия при лечении рака в противоположной молочной железе удовлетворительно переносится и не вызывает тяжелых побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.Б. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. С. 5, 11. [Status of the oncologic assistance to the population in Russia in 2014. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. Pp. 5, 11. (In Russ.)].
2. Chen Y., Thompson W., Semenciw R., Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999;8(10):855–61.
3. Hartman M., Czene K., Reilly M. et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. J Clin Oncol 2007;25(27):4210–6.
4. Chen S.F., Du C.W., Yang P. et al. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer. Sci Rep 2013;3:2590.
5. Напалков Н.П., Бохман Я.В., Семиглазов В.Ф. Первично-множественные злокачественные опухоли. Л., 1987. 168 с. [Napalkov N.P., Bokhman Ya.V., Semiglavov V.F. Multiple primary neoplasms. Leningrad, 1987. 168 p. (In Russ.)].
6. DeSantis C., Siegel R., Bandi P., Jemal A. Breast cancer statistics, 2011. CA Cancer J Clin 2011;61(6):409–18.
7. Senkus E., Szade J., Pieczyńska B. et al. Are synchronous and metachronous bilateral breast cancers different? An immunohistochemical analysis aimed at intrinsic tumor phenotype. Int J Clin Exp Pathol 2013;7(1):353–63.
8. Аблицова Н.В., Ермаков А.В., Рассказова Е.А. и др. Билатеральный синхронный рак молочной железы: отдаленные результаты лечения. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;(1):14–8. [Ablitsova N.V., Ermakov A.V., Rasskazova E.A. et al. Bilateral synchronous mammary gland cancer: afterhistory. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2014;(1):14–8. (In Russ.)].
9. Khan S.A., Stewart A.K., Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? Surgery 2002;132(4):620–7.
10. Ruiterkamp J., Ernst M.F., van de Poll-Franse L.V. et al. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. Eur J Surg Oncol 2009;35(11):1146–51.
11. Fields R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. Ann Surg Oncol 2007;14(12):3345–51.
12. Blanchard D.K., Shetty P.B., Hilsenbeck S.G., Elledge R.M. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Ann Surg 2008;247(5):732–8.
13. Hazard H.W., Gorla S.R., Scholtens D. et al. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. Cancer 2008;113(8):2011–9.
14. Сухот'ко А.С., Зикиряходжаев А.Д., Болотина Л.В. и др. Хирургический этап лечения в комплексной терапии у больных генерализованным раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;(1):24–9. [Sukhot'ko A.S., Zikiryakhodzaev A.D., Bolotina L.V. et al. Surgical stage of treatment in the comprehensive therapy of patients with the

generalized mammary gland cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* = *Oncology. P.A. Herzen Journal* 2014;(1):24–9. (In Russ.)].

15. Чернова Е.В., Хайленко В.А., Артамонова Е.В. и др. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы. *Российский онкологический журнал* 2013;(2):27–30.

[Chernova E.V., Khaylenko V.A., Artamonova E.V. et al. Expedience of the initial tumor erasion at patients with the new onset disseminated mammary gland cancer. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal* = *Russian Oncologic Journal* 2013;(2):27–30. (In Russ.)].

16. Le Scodan R., Stevens D., Brain E. et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1375–81.

17. Nguyen D.H., Truong P.T., Alexander C. et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):39–45.

18. Ly B.H., Vlastos G., Rapioti E. et al. Local-regional radiotherapy and surgery is associated with a significant survival advantage in metastatic breast cancer patients. *Tumori* 2010;96(6):947–54.

Изменение стратегии в лечении больных с рецидивами рака яичников По материалам 5-й Международной конференции по гинекологической онкологии, проводимой MD Anderson Cancer Center (Мадрид, Испания, 24–26 февраля 2016 г.)

А.Г. Кедрова

Онкологическое отделение ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»;

Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

В статье освещены основные направления развития европейской онкологической помощи больным злокачественными опухолями яичников. Обсуждены главные вопросы, рассмотренные на 5-й конференции по гинекологической онкологии «Выстраивание противоракового лечения в эру персонализированной терапии», проводимой MD Anderson Cancer Center.

Ключевые слова: злокачественные новообразования яичников, химиотерапия, рецидивы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-68-72

**Altered strategy in the treatment of patients with recurrent ovarian cancer.
According to the proceedings of the 5th International Conference on Gynecologic Oncology hosted
by the MD Anderson Cancer Center (Madrid, Spain, 24–26 February 2016)**

A.G. Kedrova

*Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies,
Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia;*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia;
91 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia*

The paper highlights main areas in the development of European oncology care to patients with malignant ovarian neoplasms. It discusses the major issues considered at the 5th Annual Meeting of Oncologists on Arrangement of Anticancer Therapy into the Era of Personalized Therapy hosted by the MD Anderson Cancer Center.

Key words: malignant ovarian neoplasms, chemotherapy, recurrences

Традиционный сбор европейских онкологов, гинекологов, морфологов, анестезиологов, иницируемый ведущим мировым онкологическим центром — MD Anderson Cancer Center, в этом году был посвящен проблеме онкогинекологических больных и носил название «Выстраивание противоракового лечения в эру персонализированной терапии». С опорой на фундаментальные постулаты морфологии и новую классификацию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1] были рассмотрены клинические и молекулярно-генетические аспекты терапии гинекологических опухолей, их прогностическая ценность и выбор индивидуального решения в зависимости

от пути канцерогенеза. В первый день под председательством профессоров Л. Чивы и А. Гонзалес-Марти были обсуждены дискуссионные вопросы лечения больных раком яичников (РЯ). В выступлении Д. Гершенсона «Адаптация к новой терапии опухолей яичников: от химиотерапии до инноваций» были освещены современные тенденции в лечении 2 типов серозных аденокарцином яичников и неэпителиальных новообразований придатков матки. Проблемы терапии рецидивов стромальных опухолей яичников были показаны на примере работ Е. Бартан, М. Бради, Л. Джин, Э. Филдс, Дж. Браун. В выступлении подчеркивалось, что имеются хорошие отдаленные результа-

ты 5-летней выживаемости пациенток с неэпителиальными опухолями яичников, но результативность лечения больных с рецидивами злокачественных новообразований яичников остается низкой, при этом альтернативные схемы с таксанами не всегда дают ожидаемый положительный эффект [2], а возможности лучевой терапии часто ограничены из-за массивной опухоли, расположенной забрюшинно. В связи с этим поиск новых лекарственных комбинаций для смены схемы ВЕР, применяемой более 20 лет, является актуальной проблемой на ближайшие 3–5 лет, так же как и изучение роли гормональных препаратов в лечении женщин с рецидивами гранулезоклеточных опухолей. Обзорный анализ предварительных результатов исследований GOG 0187, GOG 0264, GOG 0251, RT1508 показал, что паклитаксел в монорежиме не имеет преимуществ перед схемой ВЕР, а комбинированную терапию карбоплатином и паклитакселом можно применять во 2-й линии лечения; также перспективными оказались антиангиогенная терапия (бевацизумаб) и гормональная поддержка (энзалутамид), но их изучение должно быть продолжено [3–5].

Первый интерес к бевацизумабу появился вследствие накопления фактических данных о роли ангиогенеза в опухолях яичников, а также благодаря хорошим результатам, полученным в MD Anderson Cancer Center. Кроме того, накапливались данные о положительных ответах на гормональную терапию у больных с прогрессированием опухолей стромы полового тяжа, например, зафиксирована стабилизация болезни на медроксипрогестерона ацетате, агонистах гонадотропин-рилизинг-гормона, лейпролида ацетате, ингибиторах ароматазы [6]. В связи с этим продолжено изучение нового активного антиандрогена — энзалутамида. В дальнейшем успехи лечения больных злокачественными новообразованиями яичников будут связаны с лучшим пониманием молекулярного канцерогенеза стромальных опухолей и с изучением генетических мутаций [7]. Сегодня обнаружены 2 гена: *FOXL2* и *DICER1*, влияющие на патогенез гранулезоклеточных опухолей, однако клинического значения эти находки пока не имеют. Миссенс-мутация с.402С>G (р.С134W) гена *FOXL2*, изменяющая транскрипционный фактор, была определена в большинстве образцов гранулезоклеточной опухоли взрослого типа [8], а соматические миссенс-мутации гена *DICER1* влияют на эндорибонуклеазу с доменом РНКазы IIIb, который разрезает нити микроРНК. Интересно, что потеря функции *DICER1* происходит не полностью, блокируется лишь 1 домен, но его изменения могут увеличивать онкогенные мутации уже в процессе канцерогенеза. Уровни экспрессии *DICER1* имеют глобальные эффекты на биогенез микроРНК, и снижение экспрессии гена коррелирует с плохим исходом при многих видах рака [9].

Дальнейший экскурс в особенности злокачественных эпителиальных опухолей показал разные взгляды клиницистов на современное объединение типов РЯ в 2 группы: агрессивные (серозные карциномы высокой степени злокачественности — high grade serous cancer, HGSC; 8461/3 по классификации ВОЗ) и медленно-растущие формы опухолей (серозные карциномы низкой степени злокачественности — low grade serous cancer, LGSC; 8460/3 по классификации ВОЗ). Часто LGSC сравнивают в группе вместе с муцинозными, светлоклеточными и эндометриоидными типами РЯ, но они имеют совершенно разные клинические прогнозы (табл. 1), что, на мой взгляд, требует их отдельного анализа. Основные особенности форм РЯ, малочувствительных к стандартным режимам химиотерапии, приведены в табл. 1.

Из 3 типов РЯ, представленных в табл. 1, сложной морфологической диагностикой характеризуются муцинозные аденокарциномы, при которых в 29 % наблюдений диагноз в процессе лечения пересматривают с первичной опухоли на метастатическое поражение или светлоклеточный тип рака. Для серозного РЯ принятие бинарной системы классификации стало большим шагом вперед, так как она позволяет подбирать и изучать новые схемы лечения в зависимости от пути канцерогенеза. Так, например, при серозном РЯ низкой степени злокачественности митогенаактивируемый протеинкиназный путь имеет основную доминанту в патогенезе, что связано с частыми мутациями гена *KRAS* (40 %), большей экспрессией рецепторов эстрогена/прогестерона, PAX-2 и IGF-1; при этом характерна низкая частота мутаций генов *BRAF* (5 %) и *p53*, что позволяет надеяться на успех ингибиторов MEK, которые уже продемонстрировали многообещающую активность для женщин с рецидивирующими LGSC [10]. Интересно, что прогноз для больных LGSC оказался хуже, если заболевание развивалось в возрасте до 35 лет [11].

В продолжение разговора о трудностях дифференциальной диагностики были приведены примеры общих черт и различий между LGSC и серозной пролиферативной атипичной цистаденомой (старый термин — пограничная серозная цистаденокарцинома). Серозная пролиферативная атипичная цистаденома, как серозный тип, может проявлять различную степень микрососочковой архитектоники > 5 мм, при этом инфильтративный рост в виде изолированных атипичных скоплений эозинофильных клеток не должен превышать глубину в 5 мм, при более глубоком поражении целесообразно классифицировать опухоль как LGSC. «Импланты» эпителиального или десмопластического типов — эктопированные, экстраяичниковые тканевые участки опухоли, наблюдаемые в 20 % случаев при серозных атипичных пролиферативных цистаденомах, — могут иметь только неинвазивный характер, так как при наличии признаков инвазии целесообразно классифицировать опухоль как LGSC [1]. В отличие от LGSC,

Таблица 1. Особенности РЯ, малочувствительного к химиотерапии

Характеристика	Тип РЯ		
	светлоклеточная аденокарцинома, 8310/3	LGSC, 8460/3	муцинозная аденокарцинома, 8480/3
Частота среди всех случаев РЯ, %	5–8	5–7	10–12
Стадия I–II, %	67	10	61
Стадия III–IV, %	33	90	39
Биология и мутации генов	Агрессивные, PI3K/AKT/mTOR, PTEN+, экспрессия IL-6, потеря BAF250a (ARID1A)	Индолентные, митогенактивируемый протеинкиназный сигнальный путь канцерогенеза, KRAS (G12V) +, BRAF+/-, IGF-1-путь (pAkt), ER+/-	Агрессивные, KRAS+, HER-2+/-
Химиорезистентность к платине и таксанам	Да	Да	Да
Прогноз при I–II стадиях	Сравним с HGSC; относительный риск (ОР) 0,87	Хороший, могут быть отсроченные рецидивы	Сравним с HGSC; ОР 0,87
Прогноз при III–IV стадиях	Медиана общей выживаемости 21 мес; хуже, чем при HGSC; ОР 2,2	Медиана безрецидивной выживаемости 28,1 мес, общей выживаемости – 101,7 мес; лучше, чем при HGSC; ОР 0,59	Медиана общей выживаемости 15 мес; хуже, чем при HGSC; ОР 2,7
Изучаемые новые препараты	Бевацизумаб, афлиберцепт, PX-478, эверолимул, темсилолимул, силтуксимаб, руксолитиниб, сунитиниб, селуметиниб, кабозантиниб, дазатиниб, блокатор рецепторов PD1 и PD-L1	Бевацизумаб, эверолимул, темсилолимул, траметиниб, траметиниб + олапариб, летрозол/анастрозол, фазлодекс, селуметиниб, пимасертиб, AZD 6244 для KRAS+	Бевацизумаб, афлиберцепт, AMG386, трастузумаб (HER-2/neu), селуметиниб, траметиниб, дазатиниб (Src)
Основные клинические исследования	GOG 0268 (mTOR), GOG 0254 (VEGF), GOG 0283 (BAF250a – ARID1A), GY-001 (MET), GOG RTM 0907	GOG 0239, GOG 0281, NCT01849874, NCT01936363, RTM 1313	GOG 0241, GOG 3017

Примечание. GOG 0254 – сунитиниб для лечения персистирующего или рецидивного светлоклеточного РЯ; GOG RTM 0907 – карбоплатин + наклитаксел ± сунитиниб при светлоклеточном РЯ; GOG 0241 – карбоплатин/наклитаксел ± бевацизумаб в сравнении с оксалиплатин/капецитабин ± бевацизумаб; GOG 0239 – лечение рецидивов LGSC с применением AZD 6244 (ингибитора MEK).

имеющих преимущественные мутации в гене *KRAS*, в серозных атипичных пролиферативных цистаденомах доминируют синхронные мутации генов *KRAS* и *BRAF*; возможно, именно этот факт улучшает прогноз для пограничных опухолей в сравнении с LGSC. Что касается светлоклеточного, эндометриоидного, муцинозного и серозно-муцинозного (эндоцервикального) типов пограничных опухолей, то для них введен общий термин «атипичная пролиферативная опухоль» с указанием подтипа [1].

Предметом обсуждения стал еще один редкий и агрессивный подтип РЯ – мелкоклеточная карцинома гиперкальцемического типа, отличающаяся интенсивной экспрессией WT1 и виментина. Несмотря на то, что этот тип выделен еще в 1982 г., диагностика таких опухолей крайне редка. Это связано с тем, что их часто расценивают как низкодифференцированные опухоли, особенно у молодых женщин. Гистогенез таких образований еще изучают; на сегодня понятно, что они часто поражают один яичник, состоят из мел-

ких эпителиальных клеток, имеющих листовое плотно-упакованное расположение, с включением фолликулоподобных структур. Иммуногистохимически характеризуются: высокой экспрессией p53, WT1, HE4, виментина, реагируют на кальцитонин более чем 20-кратным увеличением уровня циклического аденозинмонофосфата, при этом не проявляют активности к синаптофизину, S100 и ингибину. Клинически такие опухоли малочувствительны к стандартной химиотерапии, а в эксперименте хорошо ответили на действие онколитических вирусов везикулярного стоматита и вируса коровьей оспы JX-594. В представленной работе Д. Калегаро-Филхо собрано 47 наблюдений пациенток с мелкоклеточной опухолью яичника и гиперкальциемией, которые в большинстве случаев имели опухолевую мутацию гена *SMARCA4*. Результаты 5-летней выживаемости не превысили 10 % [12]. Оценивая принятие новой классификации опухолей женской репродуктивной системы, изданной

в 2014 г., все эксперты отметили ее значимость в век персонализированной медицины, основанной на знании молекулярных основ патогенеза болезни. Рассматривая перспективы применения новых схем лечения с таргетными препаратами, продемонстрировали примеры клинического значения знаний об особенностях опухолей даже в рамках одного морфотипа. Так, углубленный анализ исследования ICON7 с переоценкой пациентов в зависимости от чувствительности к схеме карбоплатин/паклитаксел/бевацизумаб показал, что больные, включенные в протокол, имели крайне гетерогенный статус опухоли, особенно по иммунным характеристикам. При этом иммуногенная группа имела лучшие общие результаты лечения, но добавление бевацизумаба к стандартной терапии ухудшало безрецидивную выживаемость. Такое противоречие, возможно, было связано с подавлением ангиогенной активности иммунокомпетентными клетками опухолевого окружения, так как в иммуносупрессорной группе эффект бевацизумаба был выше ожидаемого и улучшил безрецидивную выживаемость на 5,1 мес [13]. Два крупных исследования OCEANS (Ovarian Cancer Study Comparing Efficacy and Safety of Chemotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Platinum-Sensitive Recurrent Disease) и AURELIA (Avastin Use in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer) по лечению больных с рецидивами РЯ, к сожалению, основывались на старом критерии платиночувствительности, а не на молекулярных особенностях опухоли. Однако оба протокола продемонстрировали преимущество присоединения бевацизумаба как к схеме карбоплатин/гемцитабин, так и к одному из препаратов: липосомальный доксорубин/топотекан/еженедельный паклитаксел. Антиангиогенный препарат следующего поколения афлиберцепт, с более низкой молекулярной массой, но с высоким родством к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1 и VEGFR2), показал хорошие результаты в комбинации с доцетакселом у больных с асцитными формами рецидивов РЯ, однако медиану общей выживаемости он не продлил. Новый препарат нинтеданиб, являю-

щийся ингибитором ангиогенеза на нескольких уровнях: сосудистый эндотелиальный фактор роста, фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста, позволил увеличить безрецидивную выживаемость, но из-за токсичности был применим у ограниченного контингента больных. Также его комбинация с карбоплатином и паклитакселом в 1-й линии лечения незначительно увеличила безрецидивную выживаемость. Три исследования — TRINOVA-1, -2, -3 — показали эффективность нового препарата требананиба с ангиогенной нейтрализующей способностью, блокирующего связывание ангиопоэтинов-1 и -2 с рецептором Tie-2. Следующий препарат — пазопаниб, многофункциональный тирозин, нацеленный на VEGFR-1, -2 и -3, рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) (PDGFR α и PDGFR β), рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), С-комплект, а также на иммунологические мишени, такие как колониестимулирующий фактор 1 и IL-2. С учетом его многофункциональности он может показать преимущества как в 1-й линии лечения, так и в поддерживающей терапии, в продленном адъювантном режиме и в метастатической терапии с циклофосфаном. Пока его применение увеличило медиану безрецидивной выживаемости почти в 2 раза. Сунитиниб и сорафениб, 2 мультитирозинкиназных ингибитора (VEGFR, PDGFR и Raf), не показали впечатляющих результатов, поэтому новые протоколы нацелены на изучение их роли в совместном комбинированном применении и в качестве поддерживающей терапии. В целом новые препараты стараются «подбираться» к опухолям яичников, малочувствительным к стандартной терапии, с учетом наличия в них нескольких мутаций: *KRAS*, *BRAF*, *ERBB2*, *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* и *PPP2R1A* (см. табл. 1).

Для лечения больных HGSC, характеризующихся наличием мутации в генах *TP53*, *BRCA1* и высокой геномной нестабильностью, уже применяют ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимеразы (poly(ADP-ribose) polymerase, PARP), показавшие эффективность у больных с нарушениями восстановления молекул ДНК.

Таблица 2. Ингибиторы PARP

Ингибитор PARP	Способ введения	Фаза клинических исследований	Производитель
Олапариб (AZD2281, KU-0059436)	Перорально	I–III	AstraZeneca
Велипариб (ABT888)	Перорально	I–III	Abbott
Рукапариб (AG014699, AG14447, PF-0136738)	Внутривенно и перорально	I–III	Clovis Oncology, Pfizer
Нирапариб (MK4827)	Перорально	I–III	Tesaro/Merck
Талазопариб (BMN673)	Перорально	I, II	BioMarin



Заключительный слайд доклада проф. Э. Пужад-Люрена, посвященного лечебной тактике у больных рецидивами РЯ. Рт — платина, Тах — таксаны

Так, при наличии мутаций гена *BRCA1* разрывы двухцепочечной ДНК «ремонтуют» путем гомологичного конечного соединения, что приводит к ошибкам, вызывая дальнейшую геномную нестабильность и про-

грессирование болезни. Применение ингибиторов PARP (табл. 2) приводит к «синтетической летальности», и препарат олапариб, как наиболее изученный из группы, показал свою эффективность у пациенток с врожденными мутациями генов *BRCA*. Механизм действия ингибиторов молекул PARP состоит из 2 фаз: каталитическое ингибирование «ремонта» односпиральных разрывов ДНК и создание цитотоксических комплексов PARP–ДНК [14].

В заключительном докладе проф. Э. Пужад-Люрена из Франции, посвященном лечебной тактике у больных рецидивами РЯ, была обоснована новая концепция терапии таких пациенток. На первый план выдвинуты базовые основы определения рецидивной опухоли яичников по степени чувствительности к препаратам платины, так как сегодня любая пациентка с рецидивирующей опухолью яичников может получить преимущество при присоединении таргетной терапии. Это прежде всего препарат бевацизумаб, а при выявлении мутации *BRCA1* — олапариб. Заключительный слайд (см. рисунок) позволяет задуматься над новой концепцией лечения больных рецидивами РЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Ed. by R.J. Kurman. 2014.
2. Burton E.R., Brady M., Homesley H.D. et al. A phase II study of paclitaxel for the treatment of ovarian stromal tumors: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):48–52.
3. Homesley H.D. GOG 0187: A Phase II Study of Paclitaxel for Ovarian Stromal Tumors as First Line or Second Line Therapy.
4. Sharad Ghamand GOG 0264: A Randomized Phase II Trial of Paclitaxel and Carboplatin vs. Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin for Newly Diagnosed Advanced State and Recurrent Chemo-naïve Sex Cord-Stromal Tumors of the Ovary. *Cancer* 2014;120(3):344–51.
5. Lilian Gien. RT1508: A phase II evaluation of enzalutamide (inhibition of CYP17) for recurrent sex cord-stromal ovarian tumors.
6. Lamm W., Schiefer A., Nöbauer I.M. et al. Aromatase inhibitor therapy as effective rescue in a patient with tamoxifen-refractory metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2016;34(5):e31–3.
7. van Meurs H.S., Schuit E., Horlings H.M. et al. Development and internal validation of a prognostic model to predict recurrence free survival in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2014;134(3):498–504.
8. Chiang S., Staats P.N., Senz J. et al. FOXL2 mutation is absent in uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Am J Surg Pathol* 2015;39(5):618–23.
9. Heravi-Moussavi A., Anglesio M., Cheng S.W. et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 2012;366(3):234–42.
10. Gershenson D.M. The life and times of low-grade serous carcinoma of the ovary. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013.
11. Gershenson D.M., Bodurka D.C., Lu K.H. et al. Impact of Age and Primary Disease Site on Outcome in Women With Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary or Peritoneum: Results of a Large Single-Institution Registry of a Rare Tumor. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2675–82.
12. Callegaro-Filho D., Gershenson D.M., Nick A.M. et al. Small cell carcinoma of the ovary-hypercalcemic type (SCCOHT): A review of 47 patients. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):53–7.
13. Gourley C., McCavigan A., Perren T. et al. Molecular subgroup of high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) as a predictor of outcome following bevacizumab. Presented at: 2014 ASCO Annual Meeting; May 30–June 3, 2014; Chicago, Illinois. Abstr. 5502.
14. Murai J., Huang S.Y., Das B.B. et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012;72(21):5588–99.
15. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with *BRCA1* or *BRCA2* mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):245–51.

Роль воспалительного компонента опухолевого микроокружения эндометриоидной аденокарциномы тела матки при различных исходах заболевания

Д.А. Зиновкин

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;
Республика Беларусь, 246040, Гомель, ул. Ильича, 290

Контакты: Дмитрий Александрович Зиновкин zinych007@yandex.ru

Представлены данные о прогностической значимости опухоль-ассоциированных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов и дендритных клеток в отношении эндометриоидной аденокарциномы. Также определена их роль в ранней (до 3 лет) прогрессии данного заболевания.

Ключевые слова: опухолевое микроокружение, прогноз, эндометриоидная аденокарцинома

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-73-78

The role of tumor inflammatory component of the tumor microenvironment of the endometrioid adenocarcinoma of the corpus uteri in different disease outcomes

D.A. Zinovkin

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology; 290 Il'icha St., Gomel', 246040, Republic of Belarus

This article presents data on the role of tumor associated T cells, B cells, natural killer cells, macrophages and dendritic cells in the prognostic value of the endometrioid adenocarcinoma. Furthermore, there was determining of its role in the early (up to 3 years) progression of the disease.

Key words: tumor microenvironment, prognosis, endometrioid adenocarcinoma

Введение

Микроокружение большинства эпителиальных опухолей состоит из разрастающихся клеток эпителиального компонента опухоли и десмопластической стромы, к которой относятся стромальные клетки, сосудистая сеть и инфильтрат иммунных клеток. Локальный иммунный ответ играет важную роль в защите организма от прогрессирования и инвазии злокачественной опухоли [1]. Известно, что воспалительные клетки, инфильтрирующие опухоль, представляют собой гетерогенную популяцию, состоящую из разных субпопуляций: опухоль-ассоциированных Т-лимфоцитов (ОАТ), опухоль-ассоциированных В-лимфоцитов (ОАВ), опухоль-ассоциированных естественных киллеров (ЕК), опухоль-ассоциированных макрофагов (ОАМ) и дендритных клеток (ДК). Роль данной воспалительной инфильтрации при злокачественных новообразованиях до сих пор до конца не ясна. Изначально предполагалось, что воспалительные клетки, ассоциированные с опухолью, проявляют исключительно противоопухолевое действие. Однако регрессия злокачественных образований под действием иммунной системы встречается крайне редко. И более того,

известно, что некоторые популяции макрофагов зачастую проявляют функции, способствующие опухолевому ангиогенезу [2].

Наиболее часто выявляемым типом рака эндометрия является эндометриоидная аденокарцинома (ЭА) которая выявляется, по мнению ряда авторов, в 75–90 % всех случаев [3, 4]. Несмотря на это, на сегодняшний день роль различных клеток локального иммунного ответа в развитии и прогнозе ЭА тела матки изучена недостаточно.

Материалы и методы

Характеристика пациенток. В исследовании использовались данные Белорусского канцер-регистра и архивный гистологический материал 60 пациенток с патогистологически верифицированным диагнозом ЭА I–III стадии (FIGO, 2009). Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли женщины, имевшие рецидивы либо умершие от ЭА в течение 5 лет после постановки диагноза (неблагоприятный исход); во 2-ю — не имевшие рецидивов в течение данного периода (благоприятный исход). Группы были равнозначны по клинической стадии заболевания, степени

дифференцировки опухоли и получаемому лечению. Средний возраст больных в группе с благоприятным исходом составил $62,7 \pm 10,1$ года; с неблагоприятным — $65,2 \pm 9,6$ года.

Иммуногистохимическое окрашивание. Для исследования готовили срезы толщиной 3–4 мкм, которые монтировали на обработанные L-полилизинном предметные стекла. Иммуногистохимическую реакцию проводили на срезах, полученных с парафиновых блоков опухолей, фиксированных в формалине и прошедших обычную проводку с использованием высокотемпературных методов восстановления антигенной иммунореактивности (обработка в микроволновой печи). В данном исследовании использовали первичные моноклональные мышиные антитела (Diagnostic Biosystems, США): для выявления ОАМ — антитела к CD68, ОАТ — к CD3, ОАВ — к CD20, ЕК — к CD57 и для детекции ДК — антитела к S100. Визуализацию результатов иммуногистохимической реакции и контрокрашивание гематоксилином проводили с помощью системы визуализации антител Mouse UnoVue™ HRP/DAB Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США).

Морфометрическое исследование. Микропрепараты фотографировали с помощью микроскопа Nikon Eclipse 50i с цифровой фотокамерой DS-F1 с разрешением 1689 на 1415 пикселей в 5 неперекрывающихся полях зрения. Подсчет параметров проводили с использованием пакета прикладных программ для анализа изображений. Все измерения осуществляли при увеличении $\times 400$, площадь одного поля зрения составляла $6299,11 \times 397,67 = 118\,952,07$ мкм². Экспрессию антител оценивали исходя из процента иммуногистохимически позитивных клеток на 100 клеток в поле зрения, результат выражали в процентном содержании позитивных клеток.

Статистический анализ. Обработку данных проводили с использованием пакета программ MedCalc v15.4. При сравнении исследуемых групп по иммуногистохимическим критериям применяли ROC-анализ (данные были представлены медианой, нижним и верхним квартилями). Обязательным компонентом ROC-анализа являлось определение доверительного интервала (ДИ) и площади под ROC-кривой (AUC). При AUC 0,9–1,0 качество прогностической модели признается отличным; 0,8–0,9 — очень хорошим; 0,7–0,8 — хорошим; 0,6–0,7 — средним; 0,5–0,6 — неудовлетворительным [5].

Пороговые значения показателей, полученных при ROC-анализе, были использованы для расчета относительного риска (ОР) раннего (до 3 лет) неблагоприятного исхода заболевания. Для этого все пациентки были перераспределены на 2 группы: 1-я — с ранней (до 3 лет) прогрессией заболевания и гибелью пациенток; 2-я — прожившие более 3 лет после постановки диагноза. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

В данном исследовании в группе с неблагоприятным исходом медиана экспрессии CD3 составляла 28,8 % (9,4–62,1 %); в группе с благоприятным исходом — 43,8 % (14,8–53,4 %). При проведении ROC-анализа экспрессии CD3 установлено, что AUC составила 0,868 (ДИ 0,746–0,942; $p < 0,001$). Чувствительность составила 83,3 % (ДИ 65,3–94,4), специфичность — 96,7 % (ДИ 82,8–99,9), пороговое значение показателя — 36,9 %.

Экспрессия CD3 проявлялась в виде коричневого окрашивания мембран и цитоплазмы ОАТ различной интенсивности в зоне инвазии ЭА, с расположением данных клеток преимущественно возле железистого компонента опухоли (рис. 1).

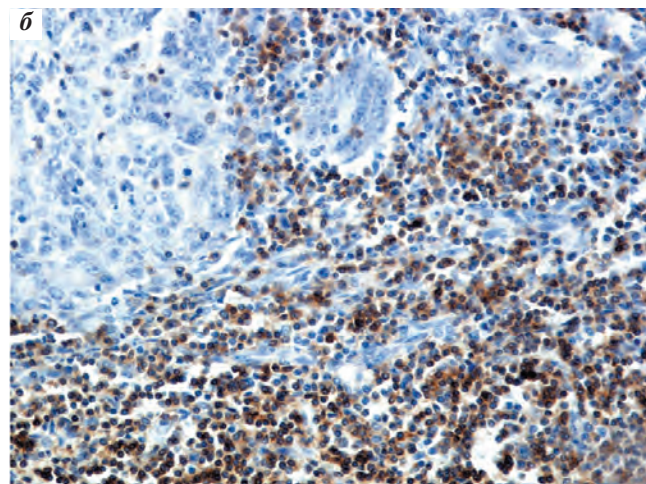
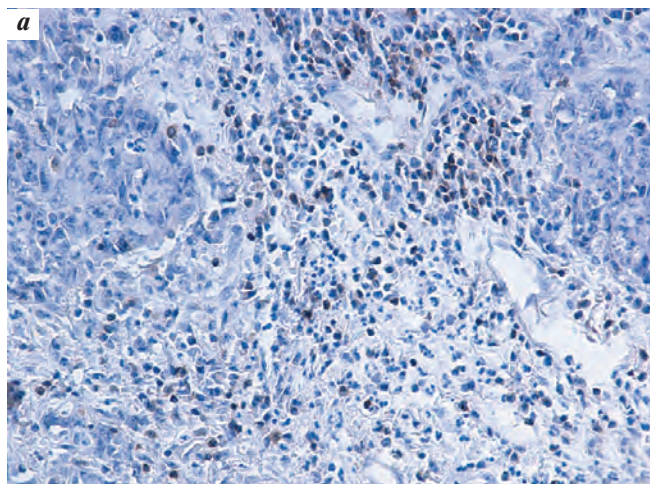


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD3 в ОАТ: а — неблагоприятный исход; б — благоприятный исход. $\times 100$.
Здесь и на рис. 2–5: хромоген — диаминобензидин; контрокрашивание гематоксилином Майера

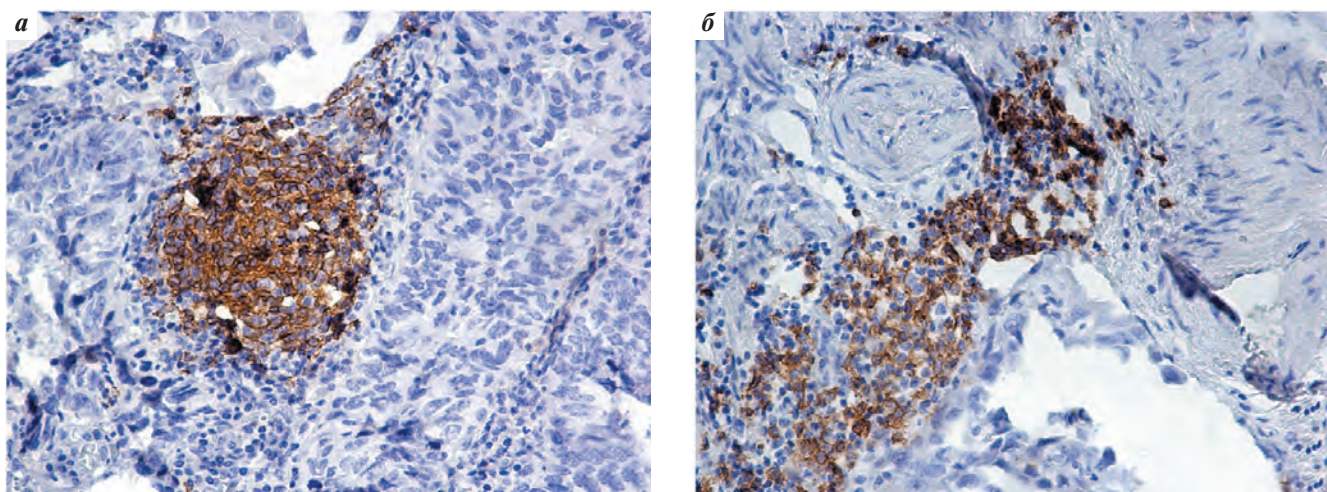


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD20 в ОАВ: а — неблагоприятный исход; б — благоприятный исход. $\times 200$

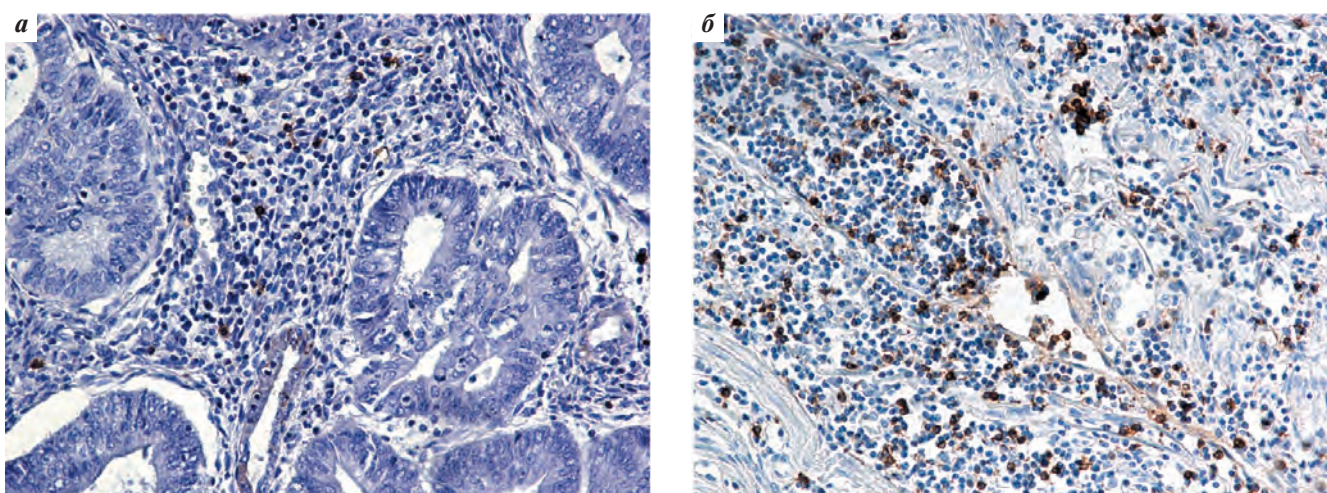


Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD57 в ЭА: а — неблагоприятный исход; б — благоприятный исход. $\times 100$

В 1-й группе больных ЭА медиана экспрессии CD20 составляла 37,2 % (0–65,2 %); во 2-й — 35,5 % (30,8–52,7 %). AUC при проведении ROC-анализа экспрессии CD20 ОАВ была равна 0,638 (ДИ 0,504–0,758; $p = 0,074$). Чувствительность составила 46,7 % (ДИ 28,3–65,7), специфичность — 96,7 % (ДИ 82,8–99,9), пороговое значение показателя — 38,1 %.

ОАВ имели хорошо выраженное мембранное окрашивание; отмечались очаги плотно расположенных ОАВ, формирующие округлые инфильтраты (рис. 2).

Медиана экспрессии CD57 в группе с благоприятным исходом составляла 24,3 % (0–47,4 %); в группе с неблагоприятным исходом — 45,6 % (22,0–71,4 %). При проведении ROC-анализа экспрессии CD57 установлено, что AUC была равна 0,909 (ДИ 0,807–0,968; $p < 0,0001$). Чувствительность составила 83,3 % (ДИ 65,3–94,4), специфичность — 96,7 % (ДИ 82,8–99,9), пороговое значение показателя — 30,8 %.

При иммуногистохимическом исследовании в ЕК-клетках определялось окрашивание цитоплазмы

и мембраны. Степень инфильтрации данными клетками зоны инвазии ЭА варьировала от слабой до умеренной (рис. 3).

В группе пациенток с неблагоприятным исходом ЭА медиана экспрессии CD68 составляла 38,2 % (15,3–65,7 %); в группе с благоприятным исходом — 64,6 % (44,5–84,2 %). AUC при проведении ROC-анализа экспрессии CD68 ОАМ была равна 0,918 (ДИ 0,818–0,973; $p < 0,0001$). Чувствительность составила 76,7 % (ДИ 57,7–90,1), специфичность — 96,7 % (ДИ 82,8–99,9), пороговое значение показателя — 45,5 %.

Экспрессия CD68 определялась как коричневое окрашивание цитоплазмы ОАМ различной степени интенсивности. Макрофаги располагались в виде инфильтратов различной степени выраженности по периферии опухоли (рис. 4).

В 1-й группе больных ЭА медиана экспрессии S100 составляла 27,2 % (0–72,5 %); во 2-й — 28,05 % (17,7–36,9 %). AUC при проведении ROC-анализа экспрессии S100 ДК составила 0,508 (ДИ 0,375–0,639;

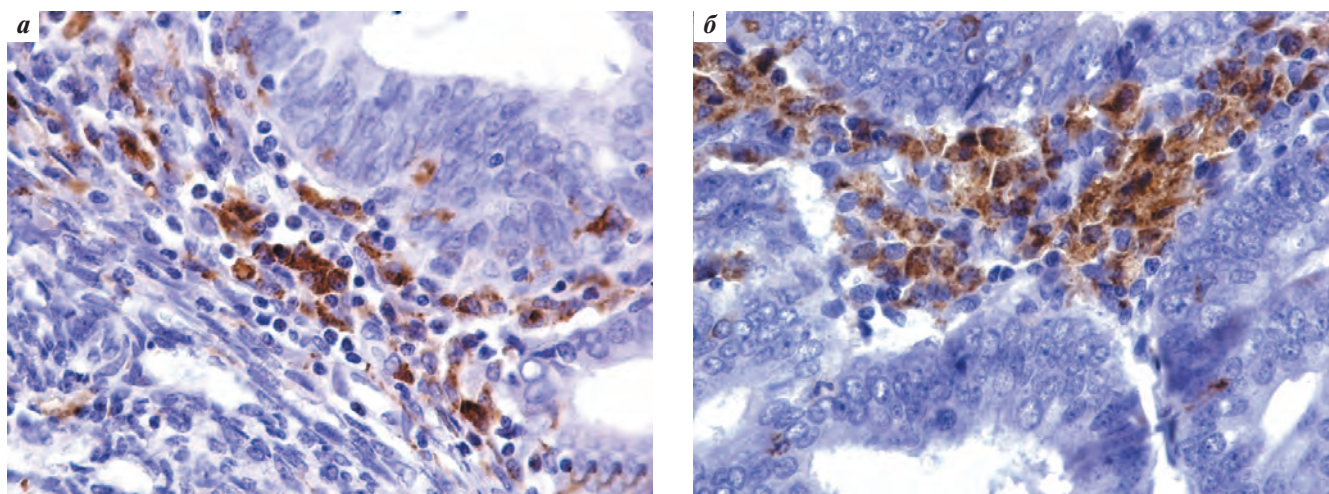


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68 в ЭА: а — неблагоприятный исход; б — благоприятный исход. $\times 400$

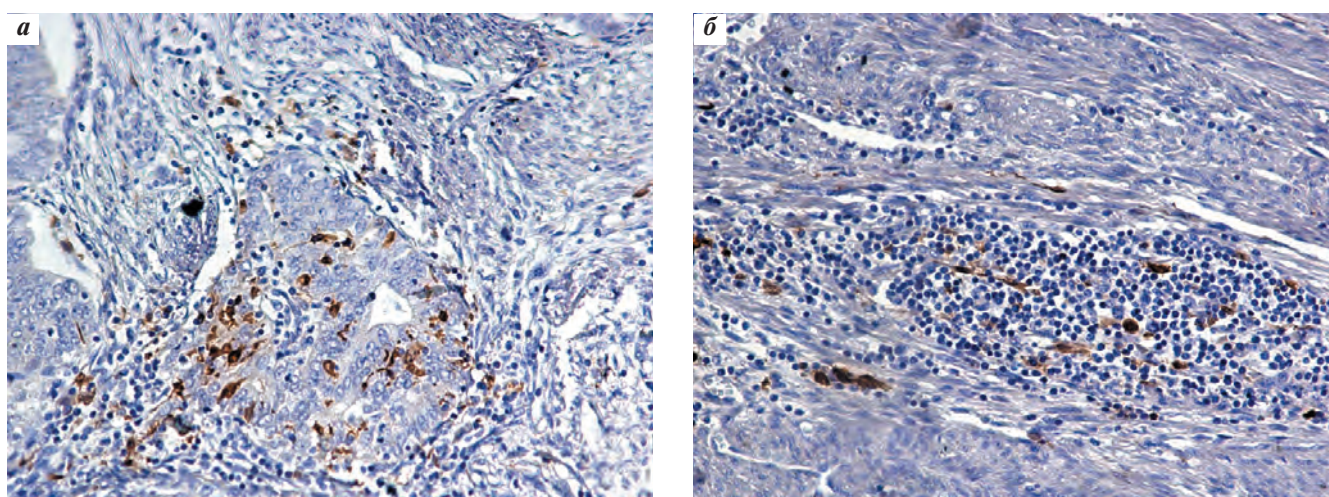


Рис. 5. Иммуногистохимическая реакция с антителами к S100 в ЭА: а — неблагоприятный исход; б — благоприятный исход. $\times 100$

$p = 0,923$). Чувствительность составила 30 % (ДИ 14,7–49,4), специфичность — 100 % (ДИ 88,4–100), пороговое значение показателя — 36,9 %.

S100 экспрессировался на ДК, окрашивая их в коричневый цвет различной интенсивности. В группах с благоприятным и неблагоприятным исходом определялись ДК, формирующие слабо выраженные инфильтраты стромы и желез (рис. 5).

На основании пороговых значений иммуногистохимических маркеров в группу пациенток, проживших менее 3 лет, вошли 25 больных, в группу проживших более 3 лет — 35. Для сравнительного анализа между группами пациенток был проведен расчет ОР раннего неблагоприятного исхода заболевания (см. таблицу).

Расчет ОР показал, что факторами риска неблагоприятного исхода заболевания являются следующие прогностические критерии: низкая экспрессия CD3 (ОР 7,7; 95 % ДИ 0,4–19,6; $p < 0,001$), CD68 (ОР 4,2; 95 % ДИ 0,6–9,1; $p < 0,001$); гиперэкспрессия CD20

(ОР 5,6; 95 % ДИ 0,8–17,8; $p < 0,001$) и S100 (ОР 12,6; 95 % ДИ 0,9–93,2; $p < 0,001$).

Обсуждение

ОАТ составляют основную популяцию иммунных клеток, инфильтрирующих злокачественные образования, и считаются необходимыми для эффективной элиминации малигнизированных клеток. Выраженная инфильтрация опухоли CD3⁺ Т-лимфоцитами ассоциирована с благоприятным прогнозом различных типов рака эндометрия [6]. Кроме того, Р. Čermáková и соавт. (2014) отмечали снижение CD3⁺-клеток в строме опухолей III–IV стадии и у пациенток с высоким риском рецидивов рака эндометрия [7].

Инфильтрация ЕК-клетками, расположенными в строме опухоли, имеет благоприятное прогностическое значение в течении рака эндометрия. Однако по мнению К. Ino и соавт. (2008) ЕК-клетки не влияют на прогноз течения ЭА [8], что и было подтверждено в нашем исследовании.

Сравнительный анализ иммуногистохимических показателей у пациенток с различными исходами ЭА

Показатель, %	Исход заболевания, л (%)		p	ОР (95 % ДИ)
	прожили менее 3 лет	прожили более 3 лет		
CD3	< 36,9	22 (88)	< 0,001	7,7 (0,4–19,6)
	> 36,9	3 (12)		
CD20	< 38,1	13 (52)	< 0,001	5,6 (0,8–17,8)
	> 38,1	12 (48)		
CD57	< 30,8	20 (80)	0,815	1,4 (0,7–4,3)
	> 30,8	5 (20)		
CD68	< 45,5	18 (72)	< 0,001	4,2 (0,6–9,1)
	> 45,5	7 (28)		
S100	< 36,9	16 (64)	< 0,001	12,6 (0,9–93,2)
	> 36,9	9 (36)		

Известно, что ОАМ играют важную роль в канцерогенезе опухолей и в противоопухолевом иммунном ответе. При этом отмечается амбивалентность их функций: с одной стороны, они оказывают цитотоксический эффект на опухолевые клетки, с другой — инициируя отторжение рака, стимулируют рост, метастазирование и ангиогенез опухоли [9].

Полученные нами данные позволили определить влияние отдельных факторов клеточного иммунного ответа на течение ЭА. По данным литературы, снижение количества ОАТ, ЕК-клеток и ОАМ является фактором неблагоприятного исхода заболевания [10]. В нашем исследовании эти данные подтвердились ($p < 0,001$).

Высокая экспрессия CD20 ОАВ в нашем исследовании может быть ассоциирована со снижением общего количества ОАТ и ЕК-клеток в перитуморозном инфильтрате при неблагоприятном исходе заболевания ($p < 0,001$).

Большое количество S100-позитивных ДК также было ассоциировано с неблагоприятным исходом ЭА. В литературе существует только одна публикация, указывающая на связь выраженной инфильтрации ДК с прогрессией рака [11].

Выводы

Экспрессия клетками локального иммунного ответа маркеров CD3, CD57 обладает хорошей прогностической силой, а CD68 — отличной. В связи с этим данные маркеры могут применяться как иммуногистохимические предикторы течения ЭА.

При наблюдаемой низкой общей выживаемости (менее 3 лет) чаще наблюдается гиперэкспрессия CD20 ($p < 0,001$) и S100 ($p < 0,001$), а также низкая экспрессия CD3 ($p < 0,001$), CD57 ($p < 0,001$), CD68 ($p < 0,001$). Это может быть проявлением локального клеточного иммунодефицита как отдельного фактора прогрессии ЭА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shurin M.R., Umansky V., Malyguine A. The tumor immunoenvironment. Ed. by M.R. Shurin. New York: Springer, 2013. Pp. 19–125.
- Жарков Н.В., Нуртазин С.Т., Жаркова И.М. Особенности морфологии и распределения опухоли-ассоциированных макрофагов в colorectal карциномах. Вестник Казахского национального университета им. аль-Фараби. Серия Биологическая 2009; 42(3):72–6. [Zharkov M.R., Nurtazin S.T., Zharkova I.M. The morphology and distribution of tumor associated macrophages in colorectal carcinomas. Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo universiteta im. al'-Farabi. Seriya Biologicheskaya = Bulletin of al-Farabi Kazakhstan National University. Biological Series 2009; 42(3):72–6. (In Russ.)].
- Damjanov I., Fan F. Cancer grading manual. Ed. by I. Damjanov. New York: Springer, 2013.
- World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon, 2000.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. М.: Медиа-сфера, 2002. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The use of applied programs Statistica. Moscow: Mediasfera, 2001. (In Russ.)].
- Jochems C., Schlom J. Tumor-infiltrating immune cells and prognosis: the potential

link between conventional cancer therapy and immunity. *Exp Biol Med* (Maywood) 2011;236(5):567–79.

7. Čermáková P., Melichar B., Tomšová M. et al. Prognostic significance of CD3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 2014;34(10):5555–61.

8. Ino K., Yamamoto E., Shibata K. et al. Inverse correlation between tumoral

indoleamine 2,3-dioxygenase expression and tumor-infiltrating lymphocytes in endometrial cancer: its association with disease progression and survival. *Clin Cancer Res* 2008;14(8):2310–7.

9. Klink M. Cancer immunoediting: elimination, equilibrium, and immune escape in solid tumors. Ed. by M. Klink. New York: Springer, 2013.

10. Modugno F., Ness R.B., Chen C., Weiss N.S. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(12):2840–7.

11. Aviary C., LaRue H., Hovington H. et al. High level of mature tumor-infiltrating dendritic cells predicts progression to muscle invasion in bladder cancer. *Hum Pathol* 2013;44(8):1630–7.

Увеличение продукции фактора роста эндотелия сосудов и дистресс у больных раком яичников: есть ли связь? Пилотное исследование

Г.П. Генс¹, И.Н. Олейникова¹, А.С. Казанова², Л.И. Коробкова¹, И.И. Селезнева³, В.В. Киркин^{1, 3}

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; Россия, 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5а;

³НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»»; Россия, 129128, Москва, ул. Будайская, 2

Контакты: Ирина Николаевна Олейникова i.n.oleynikova@yandex.ru

В данном пилотном исследовании изучалась связь между процессами неоангиогенеза и психологическим состоянием у больных раком яичников. Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) между уровнем фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови больных раком яичников и уровнем депрессии составил 0,42 (95 % доверительный интервал 0,01–0,72; $p < 0,05$), что свидетельствует о прямой статистически значимой связи между этими параметрами.

Ключевые слова: рак яичников, фактор роста эндотелия сосудов, дистресс, депрессия, тревога, неоангиогенез

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-79-83

Elevation of vascular endothelial growth factor and distress in ovarian cancer patients: are they correlated? The pilot trial

G.P. Guens¹, I.N. Oleynikova¹, A.S. Kazanova², L.I. Korobkova¹, I.I. Selezneva³, V.V. Kirkin^{1, 3}

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia;

²I.I. Mechnikov Scientific-Research Institute of Vaccines and Serums; 5a Malyy Kazenny Per., Moscow, 105064, Russia;

³N.A. Semashko Central Clinical Hospital No 2, JSC "Russian Railways"; 2 Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia

In this pilot trial we analyzed the correlation between neoangiogenesis and psychological status in ovarian cancer patients. We found the correlation between depression levels and serum vascular endothelial growth factor levels in ovarian cancer patients — coefficient of rank correlation (ρ) was 0.42 (95 % confidence interval 0.01–0.72; $p < 0,05$), that suggests the relationship between this parameters.

Key words: ovarian cancer, vascular endothelial growth factor, distress, depression, anxiety, neoangiogenesis

Введение

Рак яичников (РЯ) занимает 1-е место по смертности среди онкогинекологических заболеваний. Среди женщин с впервые установленным диагнозом РЯ 76 % имеют III–IV стадию, что, безусловно, отражается на прогнозе заболевания [1].

Сам факт постановки диагноза онкологического заболевания и процесс его лечения травмируют психику пациенток и являются причиной дистресса различной степени выраженности. Дистресс — это мультифакториальное неприятное эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и переносить лечение [2]. В настоящее время диагностика дистресса у онкологических больных является частью международного стандарта онкологической помощи [3]. Скрининг на наличие дистресса у онкологических пациентов на этапе госпитализации

внедрен в рутинную клиническую практику в США, Канаде, Австралии и ряде европейских стран. По данным исследования, проведенного J. Zabora и соавт. в 2001 г. ($n = 4496$), 35,1 % онкологических больных испытывают дистресс значительной степени выраженности [4].

Хронический дистресс приводит к активации симпатической нервной системы. В результате в сыворотке крови и в опухолевой ткани повышается уровень катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина), которые связываются с адренорецепторами. На поверхности опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения обнаружены α - и β -адренорецепторы. Хроническая адренергическая стимуляция активирует рост опухоли, инвазию и миграцию опухолевых клеток, усиливает неоангиогенез [5].

Ключевую роль в процессе неоангиогенеза играет фактор роста эндотелия сосудов семейства A (vas-

cular endothelial growth factor A, VEGF-A). VEGF-A стимулирует инвазию и миграцию клеток эндотелия сосудов [6]. В 2013 г. в метаанализе 16 исследований L. Yu и соавт. показали, что повышенный уровень VEGF-A в сыворотке крови и в опухолевой ткани у больных РЯ является независимым фактором, связанным с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью [7].

Цель исследования — провести анализ корреляции между повышением уровня VEGF-A в сыворотке крови и дистрессом у больных, страдающих РЯ.

Материалы и методы

В исследование были включены 33 женщины. Основную группу ($n = 21$) составили пациентки с гистологически верифицированным РЯ. Возраст больных находился в пределах 39–74 лет, медиана — $55 \pm 5,3$ года. Хирургическое лечение было в анамнезе у 20 (95,2 %) пациенток, химиотерапия — у 19 (90,5 %), антиангиогенную терапию (бевацизумаб) получали 2 (9,6 %) больные. Распределение пациенток по стадиям по классификации Международной федерации гинекологов и акушеров (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO; 7-е издание, 2010 г.) отражено в табл. 1.

В контрольную группу были включены 12 женщин без онкологических заболеваний в возрасте 24–63 лет, медиана возраста — $26,5 \pm 14,9$ года.

Определение VEGF-A в сыворотке крови пациенток опытной и контрольной групп проводили методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментной тест-системы «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) согласно методическим рекомендациям производителя. Результаты выражали в пг/мл. Чувствительность для данной тест-системы составила 10 пг/мл. Нормальными считались значения 10–246 пг/мл.

Все пациентки, включенные в основную группу, в день забора венозной крови заполняли бланки Скринингового опросника дистресса (Screening Tools for Measurement Distress [8]) и Госпитальной шкалы тре-

воги и депрессии (ГШТД) (Hospital Anxiety and Depression Scale, A.S. Zigmond и R.P. Snaith, 1983 г.).

Скрининговый опросник дистресса был валидизирован на различных группах онкологических пациентов [9, 10]. Данный опросник состоит из 2 частей. Первая часть — «Термометр дистресса», на котором пациенты отмечают уровень дистресса за прошедшую неделю по шкале от 0 до 10, где 0 — отсутствие дистресса, а 10 — экстремальный дистресс. «Термометр» показывает степень выраженности дистресса (клинически доказано, что при отметке менее 4 присутствует легкая степень дистресса, при отметке более 4 — дистресс средней степени тяжести или тяжелый дистресс). Вторая часть опросника — список из 39 вопросов, которые касаются социальной, психической, духовной сферы и физического состояния пациента и позволяют выявить причины дистресса.

ГШТД широко используется для выявления эмоционального дистресса у онкологических больных. Шкала состоит из 14 вопросов и делится на 2 субшкалы: «Тревога» — 7 вопросов и «Депрессия» — 7 вопросов.

Для сравнения концентраций VEGF-A в сыворотке крови опытной и контрольной групп применяли U-критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Полученные данные обрабатывали с использованием статистического пакета MedCalc. Статистически значимыми считали показатели при $p \leq 0,05$.

Исследование было поддержано Независимой лабораторией ИНВИТРО.

Результаты

Концентрация VEGF-A в сыворотке крови пациенток основной группы колебалась от 10 до 3400 пг/мл. Повышение уровня сывороточного VEGF-A выше нормальных значений (10–246 пг/мл) наблюдалось у 12 (57,14 %) больных.

Концентрация VEGF-A в сыворотке крови женщин контрольной группы колебалась от 100 до 560 пг/мл. Повышение уровня сывороточного VEGF-A выше нормальных значений наблюдалось у 5 (41,67 %) женщин, 4 из них были репродуктивного возраста и находились в фолликулярной фазе менструального цикла.

Таблица 1. Распределение пациенток по стадиям опухолевого процесса

Стадия опухолевого процесса	Число пациенток, n (%)
IB	2 (9,5)
IC	1 (4,8)
IIA	1 (4,8)
IIIB	9 (42,9)
IIIC	5 (23,8)
IV	3 (14,2)

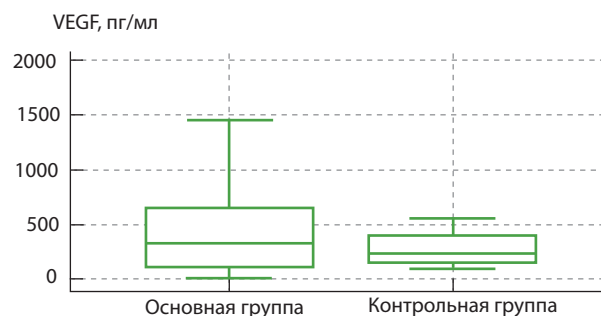


Рис. 1. Уровни VEGF-A в основной и контрольной группах

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа связи концентрации VEGF-A в сыворотке крови больных РЯ с показателями по Скрининговому опроснику дистресса и ГШТД

Показатель	Среднее значение	Коэффициент корреляции Спирмена	95 % доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
Уровень по «Термометру дистресса»	4,45 ± 2,89	0,11	–0,34–0,52	0,64
Сумма баллов по ГШТД	15,95 ± 8,32	0,18	–0,27–0,57	0,43
Уровень тревоги по ГШТД	9,38 ± 4,78	0,07	–0,37–0,48	0,77
Уровень депрессии по ГШТД	7,38 ± 4,58	0,42	0,01–0,72	< 0,05

Концентрация VEGF-A в сыворотке крови в основной группе была выше, чем в контрольной, однако различия были статистически незначимы ($p = 0,51$) (рис. 1). После исключения женщин в фолликулярной фазе менструального цикла из анализа результатов контрольной группы и женщин, получающих анти-ангиогенную терапию, из анализа результатов основной группы различия в концентрациях VEGF-A между группами стали статистически значимыми ($p = 0,03$).

Результаты, полученные при корреляционном анализе концентрации VEGF-A в сыворотке крови больных РЯ с показателями по Скрининговому опроснику дистресса и ГШТД, представлены в табл. 2. Как видно из данных таблицы, средний балл по «Термометру дистресса» среди опрошенных пациенток составил 4,45, что соответствует клинически значимому дистрессу. Клинически значимый дистресс наблюдался у 13 (61,9 %) пациенток.

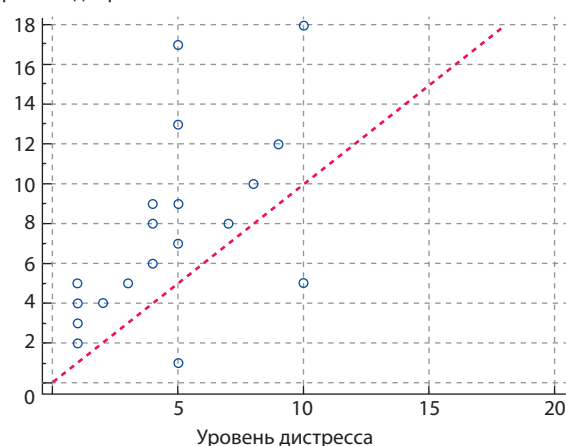
При анализе результатов по ГШТД средний уровень тревоги составил 9,38 балла, средний уровень депрессии – 7,38 балла, что соответствует субклиническому уровню тревоги и депрессии.

Также мы провели анализ корреляционной связи между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и показателями по ГШТД у пациенток, включенных в исследование. Результаты представлены в табл. 3. При корреляционном анализе выявлена связь между показателем по «Термометру дистресса» и уровнем де-

Таблица 3. Результаты анализа корреляционной связи уровня дистресса по «Термометру дистресса» с показателями по ГШТД

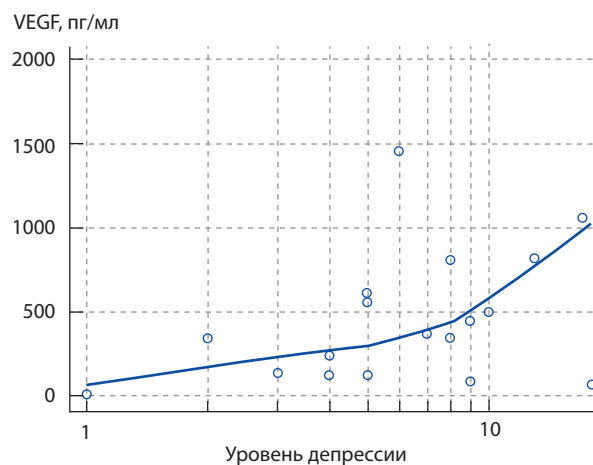
Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95 % ДИ	<i>p</i>
Сумма баллов по ГШТД	0,58	0,19–0,80	< 0,01
Уровень тревоги по ГШТД	0,43	0,01–0,73	< 0,05
Уровень депрессии по ГШТД	0,68	0,35–0,86	< 0,01

Уровень депрессии

**Рис. 2.** Корреляция между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и уровнем депрессии по ГШТД

прессии по ГШТД, коэффициент корреляции Спирмена $\rho = 0,68$ (95 % ДИ 0,35–0,86; $p < 0,01$) (рис. 2).

Коэффициент корреляции Спирмена между баллами по субшкале «Депрессия» ГШТД и уровнем VEGF-A в сыворотке крови больных РЯ составил 0,42 (95 % ДИ 0,01–0,72; $p < 0,05$) (см. табл. 2), что говорит о статистически значимой корреляции между этими параметрами (рис. 3).

**Рис. 3.** Корреляция между уровнем сывороточного VEGF-A у больных РЯ и суммой баллов по субшкале «Депрессия» ГШТД

Обсуждение

В основной группе больных уровень VEGF-A был выше, но различия между значениями VEGF-A в основной и контрольной группах не являлись статистически значимыми. Это можно объяснить небольшим объемом выборки и тем, что в основную группу были включены 2 пациентки, получающие антиангиогенную терапию (бевацизумаб), нейтрализующую VEGF-A в сыворотке крови. Кроме того, в контрольную группу были включены женщины репродуктивного возраста, у которых уровень VEGF-A в сыворотке крови зависит от фазы менструального цикла – концентрация VEGF-A повышается в фолликулярную фазу, что обусловлено ростом эндометрия под влиянием эстрогенов [11]. Различия в концентрациях VEGF-A между 2 группами стали статистически значимыми после исключения из анализа женщин, находящихся в фолликулярной фазе менструального цикла, и пациенток, получавших антиангиогенную терапию.

Поскольку L. Yu и соавт. в 2013 г. показали, что повышение уровня VEGF-A в сыворотке крови у больных РЯ является независимым фактором плохого прогноза при данном заболевании, выявленное повышенное содержание VEGF-A в сыворотке крови у большинства пациенток с РЯ имеет большое клиническое значение [7].

В данной работе определено, что большая часть пациенток, страдающих онкологическими заболеваниями, испытывают дистресс, тревогу и депрессию субклинического уровня, что было показано и в ранее проведенных исследованиях [12]. Так, известно, что сам факт постановки диагноза онкологического заболевания является сильным психотравмирующим фактором [13].

Мы выявили достоверную корреляционную связь между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и показателями тревоги и депрессии по ГШТД. По данным проведенных ранее исследований, информативность «Термометра дистресса» признана сопоставимой с информативностью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Чувствительность «Термометра

дистресса» по сравнению с ГШТД составила 76 %, специфичность – 82 % [14].

Также мы получили статистически значимую корреляцию между уровнем депрессии и повышенной концентрацией VEGF-A в сыворотке крови пациенток, страдающих РЯ. По данным экспериментальных и клинических исследований, VEGF-A участвует в патогенезе стресс-индуцированных психических расстройств, к которым относится депрессивное расстройство [15]. По данным исследования B. Elfving и соавт. (2014), наличие депрессии и степень ее выраженности коррелируют с повышенным уровнем VEGF-A в сыворотке крови [16]. Это может быть объяснено в рамках нейротрофической модели депрессии, основанной на данных о вовлеченности нейротрофических факторов, к которым относится VEGF-A, регулирующих выживаемость нейронов, нейрогенез и нейрональную пластичность, в процессы, лежащие в основе возникновения депрессии [17].

Отсутствие статистически значимой корреляционной связи между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и концентрацией сывороточного VEGF-A можно объяснить малым объемом выборки пациенток. Однако о наличии связи этих двух параметров могут свидетельствовать, во-первых, статистически значимая корреляционная связь между содержанием VEGF-A и уровнем депрессии по ГШТД, во-вторых, статистически значимая корреляционная связь между уровнем дистресса и уровнем депрессии.

Необходимы дальнейшие исследования влияния дистресса, испытываемого онкологическими больными, на повышение уровня сывороточного VEGF-A с включением большего количества пациенток.

Заключение

Выявлена статистически значимая корреляционная связь между повышением уровня VEGF-A в сыворотке крови больных РЯ и уровнем депрессии у этих пациенток. Это может являться подтверждением связи процессов неоангиогенеза в опухоли и психологического статуса у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М., 2014. 226 с. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Holland J.C., Alici Y. Management of distress in cancer patients. J Support Oncol 2010;8(1):4–12.

3. Holland J., Watson M., Dunn J. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care. Psychooncology 2011;20(7):677–80.
4. Zabora J., BrintzenhofeSzoc K., Curbow B. et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. Psychooncology 2001;10(1):19–28.
5. Green McDonald P., O'Connell M., Lutgendorf S.K. Psychoneuroimmunology

- and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations. Brain Behav Immun 2013;30 Suppl: S1–9.
6. Karamysheva A.F. Mechanisms of angiogenesis. Biochemistry (Mosc) 2008;73(7):751–62.
7. Yu L., Deng L., Li J. et al. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: a systematic review

- and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2013;128(2):391–6.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Distress management. Version 2.2013. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf (5 May 2014).
9. Graves K.D., Arnold S.M., Love C.L. et al. Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer* 2007;55(2):215–24.
10. Tuinman M.A., Gazendam-Donofrio S.M., Hoekstra-Weebers J.E. Screening and referral for psychosocial distress in oncologic practice: use of the Distress Thermometer. *Cancer* 2008;113(4):870–8.
11. Caccamo C., Nostro L., Giorgianni G. et al. Behavior of vascular endothelial growth factor and erythropoietin throughout the menstrual cycle in healthy women. *J Reprod Med* 2007;52(11):1035–9.
12. Meraner V., Gamper E.M., Grahmann A. et al. Monitoring physical and psychosocial symptom trajectories in ovarian cancer patients receiving chemotherapy. *BMC Cancer* 2012;12:77.
13. Генс Г.П., Коробкова Л.И., Вельшер Л.З. и др. Взаимосвязь посттравматического стрессового расстройства и психоиммунных нарушений у больных раком молочной железы. В сб.: Психология: современные направления междисциплинарных исследований. Материалы конференции. Под ред. А. Журавлева и Н. Тарабриной. М.: Институт психологии РАН, 2003. С. 163–74. [Gens G.P., Korobkova L.I., Vel'sher L.Z. et al. Interrelation of the post-traumatic stress disorder and psycho-immune diseases at patients with the mammary gland cancer. In: Psychology: modern trends of interdisciplinary studies. Conference materials. Ed. by A. Zhuravlev, N. Tarabrina. Moscow: Institut psikhologii RAN, 2003. Pp. 163–74. (In Russ.)].
14. Mitchell A.J. Short screening tools for cancer-related distress: a review and diagnostic validity meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(4):487–94.
15. Clark-Raymond A., Halaris A. VEGF and depression: a comprehensive assessment of clinical data. *J Psychiatr Res* 2013;47(8):1080–7.
16. Elfving B., Buttenschön H.N., Foldager L. et al. Depression and BMI influences the serum vascular endothelial growth factor level. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(9):1409–17.
17. Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59(12):1116–27.

Celsite® PERITONEAL Celsite® DRAINAPORT

Комплексное решение для региональной
химиотерапии



Комплект для имплантации
данной порт-системы AP 16F
можно заказать дополнительно
(кат. № 4430493)

Удобно. Надежно. Безопасно

- Обеспечивает уникальную безопасность и надежность противоопухолевой терапии
- Предоставляет длительный доступ для внутрибрюшного введения химиопрепаратов
- Упрощает процедуру промывания и дренирования брюшной полости
- Позволяет организовать эффективное амбулаторное лечение
- Технология установки порта доступна широкому кругу специалистов
- Улучшает качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями

ООО «Б. Браун Медикал» | www.bbraun.ru

196128, Санкт-Петербург, а/я 34, e-mail: office.spb.ru@bbraun.com,

тел.: +7 (812) 320-40-04, факс: +7 (812) 320-50-71

117246, Москва, Научный проезд, д. 17, оф. 10-30,

тел.: +7 (495) 777-12-72

[www.vk.com/bbraunrussia](https://vk.com/bbraunrussia) [www.fb.com/bbraunrussia](https://fb.com/bbraunrussia)

Особенности современной внутрибрюшинной терапии у больных раком яичников

А.Г. Кедрова^{1, 2}, С.А. Леваков², С.Э. Красильников³, Т.А. Максименко⁴,
В.И. Вознесенский⁵, А.В. Герасимов³, Д.А. Астахов¹, В.В. Косый¹, О.Е. Нечаева¹

¹Онкологическое отделение ФГБУ «ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»
ФМБА России; Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

²кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России; Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³онкогинекологическое отделение ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 630108, Новосибирск, ул. Плахотного, 2;

⁴отделение онкогинекологии КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»;
Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

⁵3-е онкологическое отделение ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 57 Департамента здравоохранения
г. Москвы»; Россия, 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

Введение. Сегодня прослеживаются 3 тенденции в пользу внутрибрюшинной (в/б) химиотерапии: сохранение потенциального преимущества в 5- и 10-летней выживаемости у больных раком яичников (РЯ); получение выгоды от в/б введения химиопрепаратов даже после неоптимальных операций; повышение эффективности химиотерапии независимо от числа выполненных курсов в/б лечения. Также происходит расширение перечня лекарственных средств с возможностью в/б введения и включение в схемы терапии новых таргетных препаратов. Однако долгожданные данные последнего рандомизированного исследования GOG 0252 оказались неутешительными и привели к активизации дискуссий о роли в/б терапии.

Цель работы — обобщить опыт 4 онкологических отделений по проведению в/б терапии у больных распространенными формами РЯ и сопоставить полученные данные с мировой практикой ведущих медицинских центров.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 76 больных РЯ IIIC стадии, получавших в/б химиотерапию по 3 схемам. Для стандартизации методик в/б лечения оценивали следующие параметры: возраст пациентки, морфологический тип опухоли, радикальность операции, модель катетера и методику установки порта, схему введения препаратов, число выполненных курсов лечения, эффективность терапии по данным экспертного ультразвукового исследования и уровней маркеров СА-125, HE4, СА-19.9, время до прогрессирования болезни. Также в анализ включены побочные проявления, методы их коррекции и отдельно отмечены причины досрочного прекращения лечения. Полученные данные обработаны с помощью стандартных статистических программ.

Результаты. Более 4 курсов в/б терапии смогли завершить 55 из 76 больных. Среди них только у 4 пациенток отмечено прогрессирование болезни при сроках наблюдения более 24 мес.

Выводы. Современная в/б терапия является безопасным и удобным методом лекарственного лечения больных РЯ после оптимальных циторедуктивных операций. Овладение и стандартизация методик хирургии и установки современных в/б портов Celsite® Peritoneal, Celsite® Drainaport позволяет минимизировать побочные проявления и выполнять все запланированные курсы терапии в необходимом режиме, продлевая у 50 % оптимально оперированных больных РЯ (IIIC стадия) период без прогрессирования болезни, по нашим наблюдениям он составляет более 2 лет.

Ключевые слова: рак яичников, внутрибрюшинные метастазы, внутрибрюшинная химиотерапия, оптимальная циторедуктивная операция, серозная аденокарцинома яичников высокой степени злокачественности, серозная аденокарцинома яичников низкой степени злокачественности, цисплатин, паклитаксел, порт-системы Celsite®

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-85-93

Specific features of current intraperitoneal therapy in patients with ovarian cancer

A.G. Kedrova^{1, 2}, S.A. Levakov², S.E. Krasil'nikov³, T.A. Maksimenko⁴,
V.I. Voznesenskiy⁵, A.V. Gerasimov³, D.A. Astakhov¹, V.V. Kosyy¹, O.E. Nechaeva¹

¹Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies,
Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia;
91 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia;

³Department of Gynecologic Oncology, Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary; 2 Plakhotnogo St., Novosibirsk, 630108, Russia;

⁴Department of Gynecologic Oncology, Altay Territorial Oncology Dispensary; 77 Nikitina St., Barnaul, 656049, Russia;

⁵Oncology Department No 3, City Clinical Hospital No 57, Moscow Healthcare Department; 32 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Background. Today there are 3 trends in favor of intraperitoneal (IP) chemotherapy: maintenance of its potential 5- and 10-year survival benefit in patients with ovarian cancer (OC); advantages of the IP administration of drugs even after nonoptimal surgery; enhancement of the efficiency of chemotherapy irrespective of the number of IP treatment cycles. There is also an expanded list of possible IP medicines and incorporation of novel targeted drugs into treatment regimens. However, the long-expected data of the most recent randomized trial GOG 0252 have proven deplorable and led to the activation of discussions on the role of IP therapy.

Objective: to generalize the experience of 4 oncology departments with IP therapy in patients with disseminated OC and to compare the findings with those obtained by the world's leading medical centers.

Materials and methods. The retrospective analysis included 76 patients with Stage IIIC OC who had received IP chemotherapy in accordance with 3 regimens. For standardization of IP treatment procedures, the investigators assessed the following indicators: age; tumor morphological type; surgical radicality; catheter model and port placement procedure; drug administration route; number of treatment cycles; efficiency of therapy from expert ultrasonographic findings and CA-124, HE4, CA-19.9 marker levels, time to disease progression. The analysis also involved adverse manifestations, methods of their correction and the reasons for early treatment discontinuation were separately reported. The obtained data were processed using standard statistical programs.

Results. 55 of the 76 patients could complete more than 4 IP therapy cycles. Among them, only 4 patients were observed to have disease progression at follow-ups lasting over 24 months.

Conclusion. Current IP therapy is a safe and convenient drug treatment in patients with OC after optimal cytoreductive surgery. The mastery and standardization of the procedures for surgery and placement of current IP Celsite® Peritoneal and Celsite® Drainaport devices make it possible to minimize adverse manifestations and to perform all planned therapy cycles in necessary mode, by giving 50 % of the optimally operated patients with OC (Stage IIIC) the chance to have a long-term progression-free survival that is over 2 years, as shown by our observations.

Key words: ovarian cancer, intraperitoneal metastases, intraperitoneal chemotherapy, optimal cytoreductive surgery, high-grade serous ovarian adenocarcinoma, low-grade serous ovarian adenocarcinoma, cisplatin, paclitaxel, Celsite® port systems

Введение

Поиск новых путей улучшения результатов лечения пациенток с распространенным раком яичников (РЯ) является актуальной задачей онкогинекологии в связи с отсутствием скрининга, высокой заболеваемостью и низкими показателями 5- и 10-летней выживаемости [1]. Статистически общие показатели смертности больных РЯ незначительно уменьшились за последние 40 лет, что выдвигает на первый план необходимость применения новаторских стратегий лечения, в том числе оптимизации внутрибрюшинной (в/б) химиотерапии. Идея такого лечения, предусматривающая максимальное приближение к опухоли высоких доз препаратов и увеличение времени экспозиции лекарственного агента для повышения противоопухолевого эффекта, возникла в конце 1970-х годов и с тех пор остается одним из самых важных предметов споров в онкогинекологии [2, 3]. Последние работы наметили 4 тенденции в пользу в/б терапии у больных РЯ:

1) увеличение 10-летней общей выживаемости (ОВ) [4], т. е. отсутствие нивелирования 5-летнего выигрыша, что не достигается введением в схемы новых препаратов;

2) в/б терапия может быть эффективной у пациентов с макроскопическими (более 1 см) очагами болезни [5];

3) число курсов в/б химиотерапии не всегда влияет на ОВ больных РЯ, они могут чередоваться с внутривенной (в/в) химиотерапией [6];

4) применение современных порт-систем для в/б терапии позволяет длительно и комфортно проводить лечение [7, 8].

Материалы и методы

В ретроспективный анализ включены 76 больных РЯ IIIC стадии, которые получали в/б химиотерапию. Пациенток лечили и наблюдали с ноября 2013 по март 2016 г. в 4 клинических подразделениях, опыт которых проанализирован совместно: в онкологическом отделении ФНКЦ ФМБА России, отделении онкогинекологии НОКОД, отделении онкогинекологии АКОД, 3-м онкологическом отделении ГКБ № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Все больные начали лечение с оптимально выполненной циторедуктивной операции, во время которой были установлены порт-системы для в/б терапии. Всем пациенткам до операции было проведено обследование: осмотр онкогинеколога-хирурга в целях определения операбельности больной, оценки функционального статуса и анатомических конституционных особенностей; экспертное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства; колоно- и гастроскопия, маммография; рентгенография или компьютерная томография грудной клетки; определение уровня маркеров СА-125, HE4, CA-19.9.

Все пациентки прошли начальную лапаротомию, при которой объем вмешательства был различным: от двустороннего удаления придатков матки и оментэктомии до общей абдоминальной гистерэктомии,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РЯ, получавших в/б терапию

Характеристика	Значение
Средний возраст, лет	52,4 ± 4,8
Гистологический тип опухоли, <i>n</i> (%): серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности серозная цистаденокарцинома низкой степени злокачественности муцинозная цистаденокарцинома светлоклеточная цистаденокарцинома G ₂	62 (81,6) 6 (7,9) 5 (6,6) 3 (3,9)
Стадия ПИС по классификации FIGO, <i>n</i> (%)	76 (100)
СА-125 после операции, <i>n</i> (%): в пределах нормы (≤ 34 МЕ/мл) 35–500 МЕ/мл > 500 МЕ/мл	23 (30,3) 34 (44,7) 19 (25)
СА-19.9 > 50 МЕ/мл, <i>n</i> (%)	7 (9,2)
HE4 > 150 пмоль/л, <i>n</i> (%)	31 (40,8)
Режим химиотерапии, <i>n</i> (%): 1 (1-й день — в/в паклитаксел 135 мг/м ² 3 ч; 2-й день — гидратация до 2 л и в/б цисплатин 70–100 мг/м ² ; 8-й день — в/б паклитаксел 40–60 мг/м ²) 2 (1-й день — в/в паклитаксел 135 мг/м ² 3 ч и в/б карбоплатин AUC 5) 3 (1-й день — гидратация до 2 л и в/б цисплатин 100 мг/м ² (получали больные с врожденными мутациями гена <i>BRCA1</i>))	47 (61,8) 23 (30,3) 6 (7,9)
Исход после комбинированного лечения (продолжительность наблюдения 4–26 мес), <i>n</i> (%): полная регрессия (с нормализацией маркера) прогрессирование (нет измеряемых очагов, но зафиксирован рост маркера после 4 или 6 курсов)	72 (94,7) 4 (5,3)

Примечание. AUC — area under the curve (площадь под фармакокинетической кривой); FIGO — International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация акушерства и гинекологии).

оментэктомии и циторедукции всех опухолевых узлов по брюшине размером до 1 см в наибольшем измерении. Во всех протоколах хирург отмечал отсутствие видимой остаточной опухоли в пределах брюшной полости. Во время операции устанавливали порт для в/б терапии системы Celsite® Peritoneal или Celsite® Drainaport. У 4 больных был установлен порт для в/в терапии системы Celsite® Discreet, также имеющий титановую камеру с эпоксидной смолой, но несколько меньшего объема. Общая клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем пациенткам было запланировано не менее 6 курсов в/б химиотерапии. У 23 больных порт устанавливали по известным методикам и рекомендациям производителя (B/Braun). В этих случаях камеру подшивали к апоневрозу с упором к реберной дуге справа, затем проводили туннелирование и установку катетера. Однако данная методика была, по нашему мнению, не совсем удобна для больных и часто вызывала дискомфорт в области установленной камеры. У 53 пациенток мы фиксировали порт в правой подвздошной области с упором на гребень подвздошной кости (рис. 1), также при установке камеры мы делали дополнительное отверстие в ее пластиковой части для 3-й точки фиксации, что позволяло плотно подшивать ее к апоневрозу и не допускать смещений при использовании. Сам катетер в брюш-

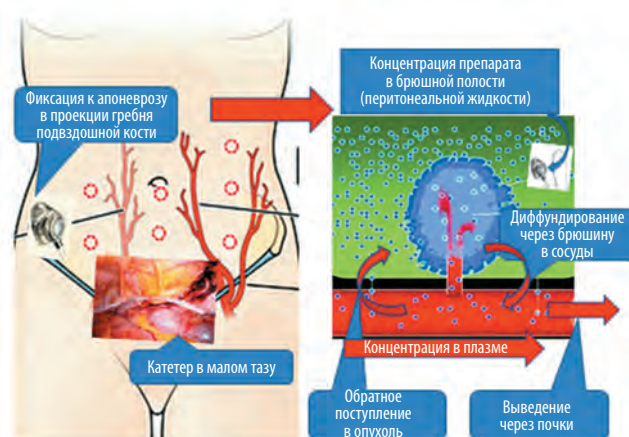


Рис. 1. Установка порта Celsite® Peritoneal для в/б химиотерапии

ной полости устанавливали таким образом, чтобы обеспечить максимальное поступление растворов в малый таз.

Дозу цисплатина разводили на 1000 мл физиологического раствора и вводили в/б около 3 ч, одновременно в/в вводили 1000 мл физиологического раствора с 3 г сульфата магния и 40 г маннитола в течение 2–3 ч. В целях снижения эметогенного эффекта химиопрепаратов чаще применяли ондасетрон 16–32 мг/сут или палонсетрон 250 мг. Также в схему лечения обязательно включали глюкокортикоиды (преднизолон

40 мг/сут или дексаметазон 20 мг/сут). В процессе лечения каждые 4–8 нед оценивали уровни маркеров крови и выполняли контрольное ультразвуковое исследование по стандартной методике на аппаратах Acuson Seguoia 512, Voluson 730 Pro, Toshiba с использованием вагинального датчика для цветного доплеровского изображения и спектрального анализа.

Статистическую обработку результатов проводили по стандартным методикам: сведения из историй болезни заносили в базу данных согласно кодификатору для оценки больных РЯ и с помощью программы Microsoft Excel вычисляли достоверность различий средних величин, при этом достоверными считали различия с вероятностью не менее 95 % ($p < 0,05$).

Результаты

Необходимо отметить, что пациенток не лечили по единой схеме и ретроспективный анализ был ограничен качеством сведений, представленных в историях болезни, с учетом данных протоколов операций и контрольных обследований. Такой подход ограничивал нас в точной оценке токсичности каждого выполненного курса лечения, так как жалобы больных врачи часто фиксировали постфактум перед очередным курсом, без точной оценки гематотоксичности (нет промежуточных анализов, хотя есть явные жалобы пациенток на слабость).

С учетом вышеизложенного можно резюмировать, что по режиму химиотерапии 1 (см. табл. 1) смогли завершить 6 курсов лечения только 28 (59,6 %) из 47 больных. У 5 (10,6 %) пациенток была зафиксирована

блокировка катетера, из них у 2 — полный фиброз капсулы порта, что потребовало ее удаления после 3-го и 4-го курсов, а у 3 — дефект поступления лекарств, вызванный ограничением спайками брюшины и сокращением до 300–500 мл объема пространства вокруг катетера. При ультразвуковом исследовании такой дефект выглядел как выраженный спаечный процесс. Четырнадцать (29,7 %) пациенток после 3-го или 4-го курсов отказались от введения в/б паклитаксела на 8-й день курса, связывая с ним выраженный болевой эффект. Им проводили намеченные курсы лечения без 8-го дня, и в/б введение цисплатина было смещено на 1-й день. Такую модификацию схемы пациентки лучше воспринимали и легче переносили.

С учетом того, что только у 53 из 76 больных после операции уровни маркеров были повышены и мы не проводили повторные операции для оценки полного морфологического ответа, мы не можем судить о полной или частичной регрессии болезни после первого этапа комбинированного лечения. Всего у 4 пациенток зафиксирован рост маркеров СА-125 и НЕ4 через 2–3 мес после окончания лечения, что требовало подключения бевацизумаба и гемзара с доксорубицином как 2-й линии терапии, оказавшейся эффективной. При этом из 53 больных, начавших лечение с высокими уровнями маркеров, все достигли ответа на лечение, нормализации маркерных показателей, что продолжается уже более 23 мес.

Анализ жалоб пациенток показал, что они повторялись от курса к курсу, поэтому при планировании лечения можно выбрать метод противоболевой терапии. Например, 4 курса лечения у 2 больных мы про-

Таблица 2. Общие итоги 3 схем лечения больных РЯ, n (%)

Прослеженный эффект; жалобы	Режим химиотерапии 1 (n = 47)	Режим химиотерапии 2 (n = 23)	Режим химиотерапии 3 (n = 6)
Закончили запланированное лечение в полном объеме	28 (59,6)	21 (91,3)	6 (100)
Прогрессирование за 24 мес наблюдения	2 (4,2)	2 (8,7)	0 (0)
Вздутие живота или дискомфорт	26 (55,3)	8 (34,8)	1 (16,7)
Давление на мочевой пузырь и прямую кишку	4 (8,5)	1 (4,3)	0 (0)
Запоры или понос	15 (31,9)	3 (13,0)	1 (16,7)
Отвращение к пище, изжога	21 (44,7)	1 (4,3)	0 (0)
Выраженный болевой синдром в день введения и 2–5 дней после	8 (17,0)	2 (8,7)	1 (16,7)
Нарушение дыхания, спазмы, боли при вдохе	4 (8,5)	1 (4,3)	0 (0)
Гематологическая токсичность III степени	2 (4,2)	0 (0)	0 (0)
Выраженная слабость более 10 дней	11 (23,4)	4 (17,2)	1 (16,7)

водили совместно с анестезиологами с применением продленной перидуральной анестезии. В табл. 2 показано число пациенток, отмечавших побочные проявления лечения. Почечная токсичность не зафиксирована ни в одном случае.

Обсуждение

Идея эффективности введения химиотерапевтических препаратов в брюшную полость поддерживается особенностями строения брюшины, впервые подробно описанными еще в 1941 г. [9]. Брюшина обладает хорошей диализной функцией за счет трехслойного строения: ряда мезотелиальных клеток, базальной мембраны и подлежащей соединительной прослойки; общая толщина брюшины около 90 мкм (рис. 2).

Полигональные одноядерные плоские эпителиальные клетки мезотелия имеют замечательные фибринолитические свойства, участвуют в профилактике фиброзной адгезии за счет секреции фосфолипидов и фосфатидилхолина. В слое соединительной ткани находятся: интерстициальные клетки, перициты, паренхиматозные компоненты, матричный коллаген, гиалуроновая кислота, протеогликаны и хорошо развитая капиллярная сосудистая сеть. Перинеальная микроциркуляция обусловлена последовательной секрецией вазодилаторов (простагландин E₂, оксид азота), а также сосудосуживающих веществ, например эндотелина. Стандартными мезотелиальными маркерами являются ICAM-1, цитокератины и E-кадгерин. Хотя фибробласты и не признаны типичными клетками брюшины, однако при нарушениях межклеточных соединений и потере апикально-базолатеральной полярности типичные клетки мезотелия превращаются в мигрирующие фибробластоподобные комплексы с повышенными инвазивными и фиброгенными свойствами, стимулирующие активный неоангиогенез [10]. Этот процесс, как первая линия обороны против перитонеального карциноматоза, осуществляется за счет TGF- β и может быть активирован применением глюкозы, инфекцией или опухолью [11]. Высокая частота (65 %) асцита у больных РЯ позволяет предположить,

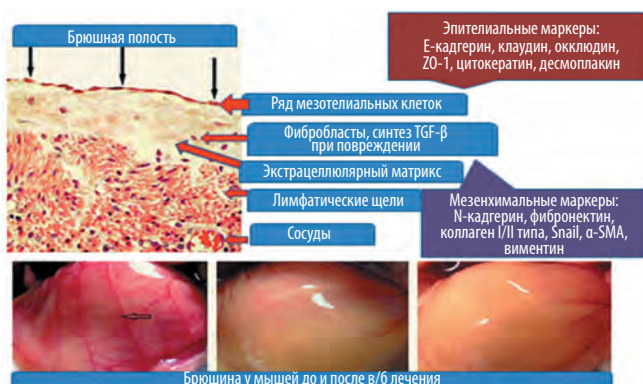


Рис. 2. Структура и функции брюшины

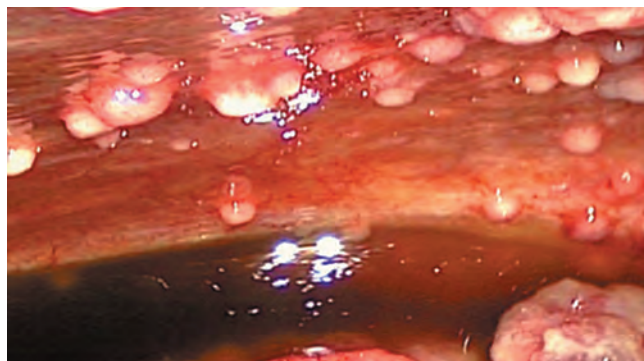


Рис. 3. Опухолевая диссеминация по брюшине

что накопление жидкости является активным патогенным проявлением болезни и требует прямого воздействия на брюшину лекарственными препаратами (рис. 3) [12]. Оптимальными могут считаться размеры метастазов по брюшине до 2,5 мм [13], а фармакокинетическое преимущество для них показали цисплатин, карбоплатин, доцетаксел и паклитаксел.

При этом большая часть исследований по определению фармакокинетических свойств препаратов, введенных в/б, показала, что проницаемость их весьма различна, зависит от многих факторов и часто оценивается эмпирически. Важным моментом является то, что высокая концентрация лекарства в брюшной полости не предусматривает автоматически его большую эффективность из-за ограничений проникновения агента в саму перитонеальную опухоль [14], однако пролонгирование в/б концентрации может обеспечивать высокую интенсивность его действия и изменение профиля побочных явлений. Высокая концентрация препарата в брюшной полости по сравнению с плазмой (соотношение концентраций) показана в виде AUC (рис. 4).

В табл. 3 представлены молекулярные массы, концентрации и AUC препаратов для в/в и в/б введения [15]. Сегодня нет адекватной теоретической модели для расчета в/б проникновения в ткани лекарств, ко-

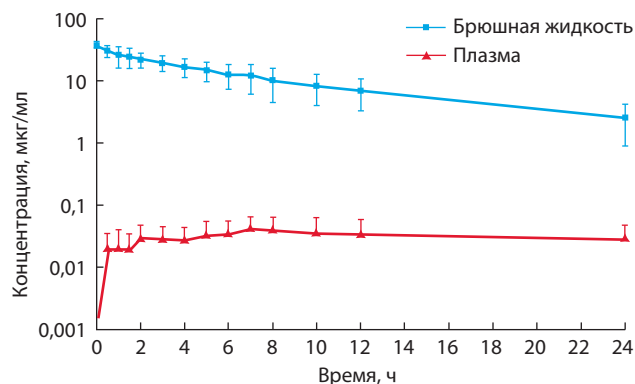


Рис. 4. Фармакокинетические исследования в/б введения паклитаксела (молекулярная масса 853,9 Да) 30 мг/м² в 1,5 % растворе декстрозы [15]

Таблица 3. Фармакокинетические свойства основных химиотерапевтических препаратов при в/в и в/б введении у больных РЯ

Препарат	Молекулярная масса, Да	Соотношение концентраций в брюшной жидкости и плазме крови при в/б и в/в введении	
		C _{max}	AUC
Цисплатин	300,1	10–36*	12–22*
Карбоплатин	371,25	Нет данных	15–20
Оксалиплатин	397,3	25	16
Паклитаксел	853,9	800–1000	550–2300
Доцетаксел	861,9	45–200	150–3000
Гемцитабин	299,5	Нет данных	791
Иринотекан	677,19	Нет данных	15 (4)
Топотекан	457,9	Нет данных	54
Доксорубицин/адриамицин	579,9	249–474	162–230
Митоксантрон	517,41	Нет данных	100–1400
Мелфалан	305,2	93	65
Метотрексат	135,1	72–92	Нет данных
5-Фторурацил	130,08	300–1000	117–1400
Митомицин С	334,3	100	13–80

* Высокая зависимость от клиренса креатинина.

торые свободно диффундируют в рядом лежащие ткани с экспоненциальным уменьшением концентраций уже на глубине 2–3 мм [13]. По всей вероятности, есть переменная проникновения для каждого лекарственного средства и типа опухоли, поэтому при выборе препарата для в/б терапии нужно учитывать не только его высокую концентрацию в перитонеальных тканях, но и степень, глубину диффундирования агента в метастазы и степень циторедукции опухоли [13].

Наиболее изученным и эффективным при в/б терапии является цисплатин, имеющий концентрацию

в 12–15 раз выше, чем при в/в введении, что, вероятнее всего, и сказывается на хороших результатах лечения [15]. Данные основных клинических исследований по в/б терапии представлены в табл. 4 и 5 и на рис. 5, а добавление новых таргетных препаратов в схемы демонстрирует протокол GOG 0252 (см. табл. 5).

В данных исследованиях сравнивали в/б и в/в способы введения лекарств у женщин с РЯ после циторедуктивной операции. Средняя продолжительность жизни пациенток, получавших в/б лечение, оказалась на 8 мес дольше, чем у больных, получавших в/в цис-

Таблица 4. Основные рандомизированные исследования, изучающие роль в/б терапии у больных РЯ

Исследование	Медиана БРВ, мес		Относительный риск	Медиана ОВ, мес		Относительный риск
	в/в	в/б		в/в	в/б	
GOG 0104/SWOG 8501 [16]	—	—	Нет	41	49	0,76 ($p = 0,02$)
GOG 0114/SWOG 9227 [17]	22	28	0,78 ($p = 0,01$)	52	63	0,81 ($p = 0,05$)
GOG 0172 [18]	18,3	23,8	0,8 ($p = 0,05$)	50	66	0,75 ($p = 0,03$)

Примечание. Режим GOG 0104: в/в цисплатин 100 мг/м² + в/в циклофосфан 600 мг/м² в сравнении с в/б цисплатин 100 мг/м² + в/в циклофосфан 600 мг/м².

Режим GOG 0114/SWOG 9227: в/в паклитаксел 135 мг/м²/сут + в/в цисплатин 75 мг/м² в сравнении с в/в карбоплатин AUC 9 × 2 раза через 28 дней + в/б цисплатин 100 мг/м² + в/в паклитаксел 135 мг/м²/24 ч.

Режим GOG 0172: в/в паклитаксел 135 мг/м²/сут + во 2-й день в/в цисплатин 75 мг/м² 21 день × 6 курсов в сравнении с в/в паклитаксел 135 мг/м²/сут в 1-й день + в/б цисплатин 100 мг/м² во 2-й день + в/б паклитаксел 60 мг/м² на 8-й день.

БРВ — безрецидивная выживаемость.

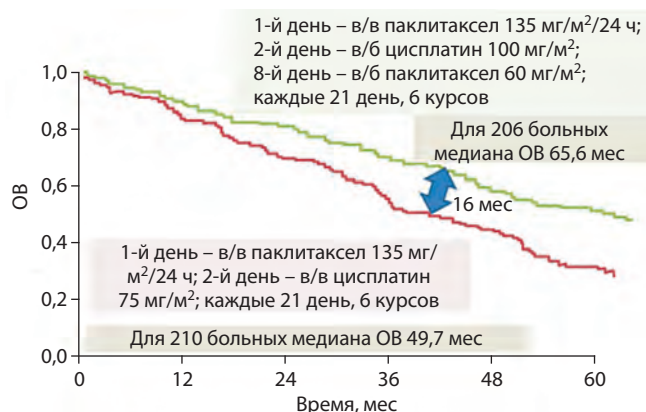


Рис. 5. *Выживаемость больных РЯ после оптимальной операции и химиотерапии по протоколу GOG 0172*

платин (49 и 41 мес соответственно), а соотношение риска побочных проявлений составило 0,76 ($p = 0,02$) [16]. Эти результаты, продемонстрировавшие увеличение медианы выживаемости на 20 % и снижение риска смерти на 24 %, прибавили оптимизма и подогрели интерес к новым исследованиям в/б терапии. М. Markman и соавт. [17] рандомизировали пациенток с III стадией РЯ и остаточной опухолью до 1 см на группы в/в и в/б терапии, что показало улучшение как выживаемости без прогрессирования (27,9 мес против 22,2 мес), так и ОВ (63,2 мес против 52,2 мес). Также положительный опыт принесли данные исследования D.K. Armstrong и соавт. [18]: БРВ 23,8 мес против 18,3 мес, ОВ 66,9 мес против 49,5 мес (см. рис. 5). Однако некоторые работы не показали преимущества в/б терапии (рис. 6) и отметили ее высокую токсичность, что, возможно, связано с высокими дозами препаратов платины и увеличением числа курсов [12, 19, 20]. Побочные эффекты в/б терапии похожи на токсичность при в/в лечении и включают тошноту, рвоту, гематологическую токсичность, но при этом повыша-

Таблица 5. Результаты в/б терапии у больных РЯ с применением таргетных препаратов (рандомизированное исследование GOG 0252 [20])

Режим химиотерапии	Число больных	Медиана БРВ, мес
1 (в/в)	461	26,8
2 (в/б карбоплатин)	464	28,7
3 (в/б цисплатин)	456	27,8

Примечание. Режим 1: в/в паклитаксел 80 мг/м² 1 ч в 1-й, 8-й, 15-й дни + в/в карбоплатин AUC 6 в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день — 28 дней цикла; режим 2: в/в паклитаксел 80 мг/м² 1 ч в 1-й, 8-й, 15-й дни + в/б карбоплатин AUC 6 в 1-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день — 28 дней; режим 3: в/в паклитаксел 135 мг/м² 3 ч в 1-й день + в/б цисплатин 75 мг/м² во 2-й день + в/б паклитаксел 60 мг/м² на 8-й день + бевацизумаб 15 мг/кг в 1-й день каждого курса.

ется риск болевых реакций, ограниченного перитонита и перфораций полых органов, проблем, связанных с портом. В целом исследования показали, что в/б терапия может привести к увеличению ОВ больных РЯ на 12–16 мес, но только 42–70 % больных в состоянии завершить все запланированные курсы лечения.

Рандомизированное исследование GOG 0252 изучает бевацизумаб в сочетании с в/в и в/б терапией у больных со II–III стадией РЯ. Моноклональные антитела, такие как бевацизумаб, могут блокировать способность опухолевых клеток расти и распространяться, препятствуя образованию новых кровеносных сосудов, необходимых для роста опухоли. Бевацизумаб показал активность у пациенток с рецидивирующим РЯ, что дало начало новым исследованиям.

В исследовании GOG 0218 больные РЯ III–IV стадий после операции получали паклитаксел + карбоплатин + плацебо или паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб 15 мг/кг. Анализ лечения 1873 пациенток показал медиану БРВ 10,3 мес для стандартной схемы и 14,1 мес для схем с бевацизумабом; к сожалению,

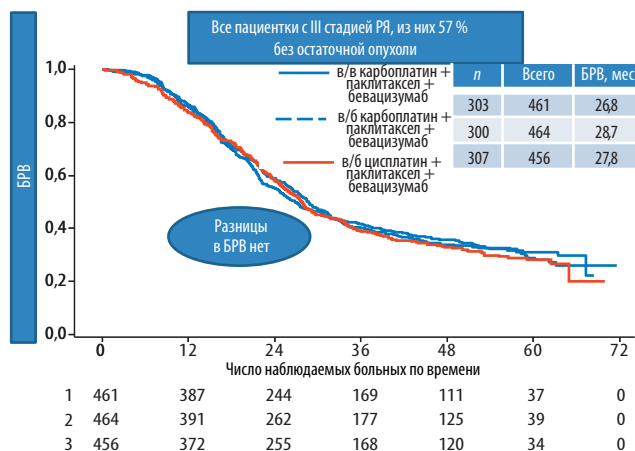
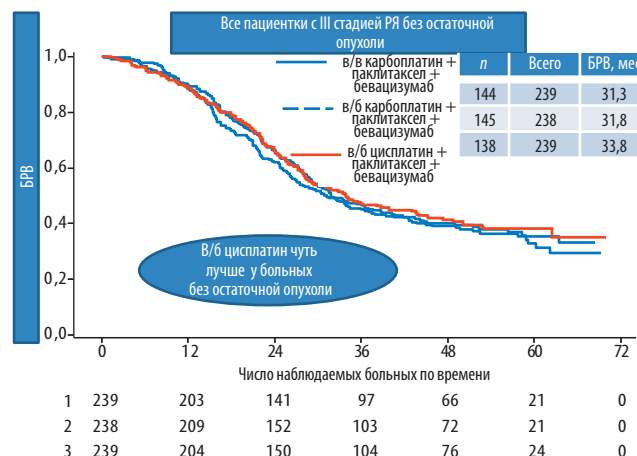


Рис. 6. БРВ больных РЯ в исследовании GOG 0262 [20]



в отдаленной перспективе полученная разница исчезла. В исследовании ICON7 продемонстрировано преимущество применения бевацизумаба 7,5 мг/кг для больных с мелкими остаточными опухолями, асцитом и высоким риском прогрессирования [21, 22]. Отличительные черты протокола GOG 0252 по сравнению с GOG 0172 — это снижение дозы цисплатина со 100 до 75 мг и сокращение времени инфузии паклитаксела с 24 до 3 ч. Предварительные результаты лечения 1560 пациенток с РЯ, из которых 72 % имели морфологический тип серозной цистаденокарциномы высокой степени злокачественности, а 57 % были прооперированы в оптимальном объеме, без видимых очагов опухоли, показали отсутствие разницы между в/б и в/в терапией на этапе оценки БРВ. Однако бевацизумаб был более эффективен у пациенток с асцитом, а преимущество в/б введения цисплатина проявлялось только у больных, оперированных радикально. В каждой группе наблюдали гематологическую токсичность и нейропатию, при этом у пациенток, получавших в/б цисплатин и бевацизумаб, чаще отмечали гипертензию, что ограничивает применение комбинации [20]. Общее представление о том, что в/б терапия токсичнее и опаснее, привели к нежеланию многих химиотерапевтов принять ее как лечебный стандарт после оптимальной операции у больных РЯ [23].

Необходимо помнить, что РЯ — крайне гетерогенная болезнь, а метастазы, как правило, находятся на поверхности брюшины, поэтому более эффективные стратегии необходимо развивать с внедрением новых форм препаратов для местной терапии, позволяющих снизить влияние факторов, приводящих к лекарственной резистентности, таких как опухолевая микросреда с особенностями фенотипа раковых клеток [24]. Увеличение эффективности лекарств на этапе оптимизации в/б терапии возможно за счет нескольких факторов: повышение температуры раствора, объема жидкости или давления, выбор правильного растворителя (высокомолекулярные лучше, чем низкомолекулярные), а также применение вазоконстрикторов (адреналин, вазопрессин) одновременно с цисплатином. Разработка экспериментальных моделей, изучающих особенности чрезбрюшинного и в/в проникновения разных классов препаратов, например цисплатина и пертузумаба, позволила лучше понять механизм в/б терапии. При анализе динамики диффузии и выведения лекарств на модели показано,

что в/б путь введения обеспечивает преимущество для лечения микроскопических, аваскулярных опухолей, часто встречающихся при асцитной форме РЯ (см. рис. 3). Такие мелкие имплантаты опухоли имеют низкую васкуляризацию (от 2 до 10 %), но хорошо поглощают малые молекулы и химиопрепараты, что позволяет предполагать преимущество в/б введения лекарств (рис. 7) [25]. Также показали преимущества модели пролонгированного высвобождения лекарственных средств, например инъекционные депо, микросферы.

Следующей стратегией лечения больных РЯ является применение новых таргетных препаратов — ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы. Отбор пациенток с дефицитными мутациями генов *BRCA1* или *BRCA2* позволяет получить преимущество в выживаемости при применении олапариба. Этот препарат в монорежиме показал уровень ответа в пределах от 28 до 41 %, что приводит к увеличению беспрогрессивной выживаемости у больных с рецидивом РЯ в 2 раза [26]. Применение в/б препаратов платины у пациенток с мутацией *BRCA1* было связано с 36-месячным увеличением ОВ, что дает возможность надеяться на выигрыш в отдаленной перспективе при присоединении олапариба [27].

Заключение

Таким образом, наш объединенный опыт в/б химиотерапии тесно перекликается и с последними данными Кокрановского обзора 2016 г., где показано преимущество этого метода для больных РЯ. Анализ результатов лечения 2119 женщин по 6 протоколам с в/б химиотерапией показал продление интервала ОВ. Оптимальными можно считать комбинированные схемы лекарственной терапии, сочетающие в/б и в/в введение, применение специальных катетеров, позволяющих минимизировать риски лечения [28]. По нашему мнению, необходимо шире использовать возможности в/б терапии и дальше искать биомаркеры для прогнозирования результатов этого вида лечения. Например, высокая опухолевая экспрессия *LMAN2*, *FZD4*, *FZD5* или *STT3A* связана с некоторым преимуществом при в/б терапии [13], что позволяет предположить хорошее подавление внутриклеточных сигналов Wnt-пути, которое может играть определенную роль в профилактике химиорезистентности и в успехе в/б терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. С. 6. [Condition

of the oncological help to the population of Russia in 2014. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015. P. 6. (In Russ.).]

2. Dedrick R.I., Myers C.E., Bungay P.M., DeVita V.T. Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62(1):1–11.

3. Rubin S.C., Hoskins W.J., Markman M. et al. Long-term access to the peritoneal cavity in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1989;33(1):46–8.
4. Bookman M.A., Brady M.F. Intraperitoneal chemotherapy: long-term outcomes revive a long-running debate. *J Clin Oncol* 2015;33(13):1424–6.
5. Chan J.K., Monk B.J. Reply to F.M. Muggia. *J Clin Oncol* 2016;34(8):882–3.
6. Yen M.S., Juang C.M., Lai C.R. et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72(1):55–60.
7. Topuz E., Salihoglu Y., Aydinler A. et al. Celsite port and catheter as an intraperitoneal access device in the treatment of ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2000;74(3):223–6.
8. Tenckhoff H., Schechter H. A bacteriologically safe peritoneal access device. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1968;14:181–7.
9. Baron M.A. Structure of intestinal peritoneum in man. *Am J Anat* 1941;69:439.
10. Helm C.W. Ports and complications for intraperitoneal chemotherapy delivery. *BJOG* 2012;119(2):150–9.
11. Loureiro J., Aguilera A., Selgas R. et al. Blocking TGF- β 1 protects the peritoneal membrane from dialysate-induced damage. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1682–95.
12. Fung-Kee-Fung M., Provencher D., Rosen B. et al. Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced ovarian cancer: a review of the evidence and standards for the delivery of care. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):747–56.
13. Winner K.R., Steinkamp M.P., Lee R.J. et al. Spatial modeling of drug delivery routes for treatment of disseminated ovarian cancer. *Cancer Res* 2016;76(6):1320–34.
14. Seagle B.L., Eng K.H., Yeh J.Y. et al. Discovery of candidate tumor biomarkers for treatment with intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Sci Rep* 2016;6:21591.
15. Royer B., Delroeu D., Guardiola E. et al. Improvement in intraperitoneal intraoperative cisplatin exposure based on pharmacokinetic analysis in patients with ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(3):415–21.
16. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335(26):1950–5.
17. Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S. et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1001–7.
18. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34–43.
19. Piccart M.J., Speyer J.L., Markman M. et al. Intraperitoneal chemotherapy: technical experience at five institutions. *Semin Oncol* 1985;12(Suppl 4):90–6.
20. Walker J.L., Brady M.F., DiSilvestro P.A. et al. A phase III clinical trial of bevacizumab with IV versus IP chemotherapy in ovarian, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma NCI-supplied agent(s): bevacizumab (NSC #704865, IND #7921) NCT01167712 a GOG/NRG trial (GOG 252). Presented at: 2016 SGO Annual Meeting. March 19–22, 2016. San Diego, CA.
21. Kristensen G., Perren T., Qian W. et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIg ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):abstr 5006.
22. Pinilla-Dominguez P., Richardson P., Robertsom J. et al. Nice guidance on bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin for the first-line treatment of advanced ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2013;14(8):689–90.
23. Fujiwara K., Nagao S., Kigawa J. et al. Phase II study of intraperitoneal carboplatin with intravenous paclitaxel in patients with suboptimal residual epithelial ovarian or primary peritoneal cancer: a Sankai Gynecology Cancer Study Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):834–7.
24. Kalloger S.E., Kobel M., Leung S. et al. Calculator for ovarian carcinoma subtype prediction. *Mod Pathol* 2011;24(4):512–21.
25. Winner K.R., Steinkamp M.P., Lee R.J. et al. Spatial modeling of drug delivery routes for treatment of disseminated ovarian cancer. *Cancer Res* 2016;76(6):1320–34.
26. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2014;15(8):852–61.
27. Lesnock J.L., Darcy K.M., Tian C. et al. BRCA1 expression and improved survival in ovarian cancer patients treated with intraperitoneal cisplatin and paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group Study. *Br J Cancer* 2013;108(6):1231–7.
28. Jaaback K., Johnson N., Lawrie T.A. Intraperitoneal chemotherapy (administered into the peritoneal cavity) for advanced ovarian cancer improves both overall and disease-free survival. *Cochrane Gynaecological, Neuro-Oncology and Orphan Cancer Group*. Available at: http://www.cochrane.org/CD005340/GYNAECA_intraperitoneal-chemotherapy-administered-peritoneal-cavity-advanced-ovarian-cancer-improves-both.

Симбиоз химиотерапии с агрессивной онкохирургией в улучшении результатов лечения местно-распространенного рака шейки матки

Г.А. Хакимов, Д.М. Исхаков, Ш.Г. Хакимова, Г.Г. Хакимова

Ташкентский городской онкологический диспансер; Республика Узбекистан, 100078, Ташкент, ул. Турсункулова, 1;
Ташкентский педиатрический медицинский институт; Республика Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223

Контакты: Гульноз Голибовна Хакимова hgg_doc@mail.ru

Вооружая онкологическую гинекологию современными схемами химиотерапии, элементами агрессивной онкохирургии, можно достичь увеличения числа излеченных больных с местно-распространенными формами рака шейки матки, обеспечив улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, полихимиотерапия, операция Вертгейма

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-94-97

Symbiosis of chemotherapy and aggressive cancer surgery in improving the results of treatment for locally advanced cancer of the cervix uteri

G.A. Khakimov, D.M. Iskhakov, Sh.G. Khakimova, G.G. Khakimova

Tashkent City Oncology Dispensary; 1 Tursunkulova St., Tashkent, 100078, Republic of Uzbekistan;
Tashkent Pediatric Medical Institute; 223 Bogishamol St., Tashkent, 100140, Republic of Uzbekistan

By arming gynecologic oncology with current chemotherapy regimens and aggressive cancer surgery elements, we can have larger numbers of cured patients with locally advanced cancer of the cervix uteri, by improving the early and late results of treatment.

Key words: locally advanced cancer of the cervix uteri, combination chemotherapy, Wertheim operation

Введение

Рак шейки матки (РШМ) — наиболее злокачественная опухоль женских половых органов, которая составляет 6 % всех злокачественных образований у женщин [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире РШМ заболевают свыше 500 тыс. женщин, а умирают от него более 200 тыс. женщин.

Несмотря на визуальную локализацию шейки матки, практикующие клиницисты не всегда выявляют злокачественный процесс [2, 3]. По мнению многих авторов, даже при наличии высокоэффективных скрининговых программ, направленных на раннюю диагностику РШМ, процент женщин с местно-распространенными (МР) формами заболевания до сегодняшнего дня не удается снизить [4].

Осложненное течение МР РШМ заслуживает пристального внимания. Необходима разработка более эффективных методов воздействия на патологический очаг в целях максимального продления жизни таких пациенток [5].

На протяжении долгих лет среди представителей клинической онкологии бытовало мнение о мало-

эффективности существующих групп химиопрепаратов в лечении РШМ [2, 6]. Наряду с этим радиотерапия, являясь апробированным и высокоэффективным методом лечения РШМ лишь на ранних стадиях, имеет резко ограниченные возможности при осложненном течении МР РШМ в виде распада и кровотечения [7].

Хирургическое лечение РШМ является общепризнанным «золотым стандартом» только на ранних стадиях заболевания [8]. С точки зрения специалистов в области онкологической гинекологии, данный способ в моноварианте абсолютно безуспешен при МР РШМ с осложненным течением [2].

Сложившаяся реальная ситуация в онкологической гинекологии оказалась печальной, т. е. более половины женщин, страдающих РШМ, обречены на симптоматическое лечение, а значит — на гибель в ближайшие месяцы.

Быстрое развитие противоопухолевой химиотерапии привело к тому, что за истекшие годы в практику вошел ряд принципиально новых противоопухолевых препаратов и новых терапевтических режимов, изменивших возможности лечения РШМ [9, 10]. Больные МР РШМ не являются бесперспективными [11].

Введение в клиническую практику препаратов Кампто, Гемзар, Паклитаксел существенно увеличило возможности лечения больных МР РШМ, тем самым способствуя значительному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Цель исследования — поиск путей улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения МР РШМ.

Материалы и методы

Клиническое наблюдение основано на результатах лечения 281 больной РШМ за период 2004–2012 гг. в клинических подразделениях Ташкентского городского онкологического диспансера. Возраст пациенток колебался от 30 до 71 года и в среднем составил 45 лет.

Всем больным проводился комплекс диагностических мероприятий: ультразвуковые исследования молочной железы, органов брюшной полости, малого таза, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, магнитно-резонансная томография органов малого таза, электрокардиография, осмотр гинеколога с оценкой состояния параметрия и биопсией опухолевого очага.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, анализ крови на гепатиты В, С, вирус иммунодефицита человека, реакцию Вассермана.

Первичный опухолевый процесс оценивали по Международной классификации TNM (7-е издание, 2011) [4]. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в таблице.

Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически: умеренно-дифференцированный плоскоклеточный рак установлен у 151 (53,73 %) пациентки, недифференцированный плоскоклеточный рак — у 59 (20,99 %), высокодифференцированный плоскоклеточный рак — у 55 (19,57 %), светлоклеточная аденокарцинома — у 15 (5,33 %) и в 1 (0,35 %) случае установлена эпителиоидноклеточная лейомиосаркома.

У 217 (77,22 %) больных наблюдались осложнения ракового процесса: кровотечения из половых путей — у 172 (79,26 %), распад опухоли — у 45 (20,73 %). Эти пациентки были распределены на 4 группы в зависи-

мости от вида проведенной противоопухолевой терапии:

- 1-я группа — 35 (16,12 %) пациенток, получивших от 2 до 4 курсов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме: иринотекан (Кампто) 180 мг/м² — внутривенная (в/в) 90-минутная инфузия в 1-й день + карбоплатин 450 мг в/в в 1-й день или гемцитабин (Гемзар) 1000 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни + карбоплатин 450 мг в/в в 1-й день; повторение цикла каждые 21 день;

- 2-я группа — 46 (21,19 %) пациенток, получивших от 2 до 4 курсов неoadъювантной ПХТ по схеме: паклитаксел (Таксол) 175 мг/м² — в/в 3-часовая инфузия в 1-й день с премедикацией; цисплатин 80 мг/м² в/в капельно с гидратацией в 1-й день; повторение цикла каждые 21 день;

- 3-я группа — 86 (39,63 %) пациенток, получивших от 2 до 4 курсов неoadъювантной ПХТ по схеме: цисплатин 75 мг/м² с гидратацией за 4 ч; 5-фторурацил 1000 мг/м² — 24-часовая инфузия в течение 4 дней; повторение цикла каждые 21 день;

- 4-я группа (контрольная) — 50 (23 %) больных, которым проведена радиотерапия в стандартном режиме по радикальной программе. В этой группе у 6 пациенток было отмечено осложнение радиотерапии в виде ректовагинального свища. Всем больным была выполнена симптоматическая операция.

После проведения комплексных диагностических мероприятий у анализируемых пациенток регистрировались следующие сопутствующие заболевания: анемия I степени — у 36 из 217 больных, II степени — у 119, III степени — у 17; гипертоническая болезнь — у 47, варикозное расширение вен нижней конечности — у 33, ожирение — у 13, сахарный диабет — у 11.

Индивидуальный план лечения каждой пациентки составлялся совместно онкогинекологом, радиологом и онкологом-химиотерапевтом с учетом распространенности опухолевого процесса.

Контрольные осмотры и обследования проводили после каждых 2 курсов ПХТ и по окончании лечения. У больных во всех группах оценивали непосредственный клинический эффект химиотерапии, лечебный патоморфоз (при проведении неoadъювантной химиотерапии), побочные эффекты, время до прогрессирования, 3-летнюю безрецидивную выживаемость и 5-летнюю общую выживаемость. При анализе клинической эффективности схем лечения использовали следующие показатели: время до прогрессирования, безрецидивную и общую выживаемость.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 13.0.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе 17 из 35 пациенток была проведена ПХТ в неoadъювантном режиме по схеме Кампто +

Распределение пациенток в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия	Число пациенток, n (%)
T1N0M0 (IA)	38 (13,52)
T2aN0M0	66 (23,78)
T2bN1M0	81 (28,82)
T3N0M0	96 (34,16)

карбоплатин. При этом регресс опухолевого очага наступил в 11 случаях после 2-го курса ПХТ, а у 6 больных — после 4-го курса. Оставшимся 18 больным этой группы была проведена ПХТ в неоадьювантном режиме по схеме Гемзар + карбоплатин. Регресс опухоли был достигнут в 4 случаях после 2-го курса ПХТ и в 14 случаях — после 4-го курса.

Во 2-й группе 46 больным была проведена ПХТ в неоадьювантном режиме по схеме паклитаксел + цисплатин. В этой группе резорбция опухолевого очага регистрировалась у 13 больных после 2-го курса, а у 33 — после 4-го курса ПХТ. Этот режим химиотерапии пациентки переносили более комфортно, чем предыдущие схемы.

В 3-й группе проводилась ПХТ в неоадьювантном режиме по схеме цисплатин + 5-фторурацил. У 29 пациенток после 2-го курса и у 43 после 4-го курса ПХТ отмечался положительный лечебный эффект до 35 %. С учетом достигнутого частичного регресса опухолевого очага всем больным была проведена дистанционная радиотерапия в суммарной очаговой дозе до 30 Гр. После комбинации этих 2 самостоятельных методов лечения РШМ удалось выполнить хирургическое вмешательство в радикальном объеме спустя 28 дней после окончания облучения. Хотим отметить, что у этих пациенток выполнение диссекции клетчатки с лимфатическими узлами и сосудами требовало высокого мастерства, так как вследствие лучевого воздействия была нарушена анатомическая футлярность тканей оперируемых зон. В данной группе больных лимфорея в послеоперационном периоде была значительно меньше по сравнению с группой женщин, оперированных без радиотерапии. Однако заживление культи влагалища в большинстве случаев происходило вторичным натяжением.

Из 217 больных в 211 случаях с МР РШМ после проведения ПХТ в неоадьювантном режиме различными группами химиопрепаратов в 1-й и 2-й группах, а в 3-й группе — после ПХТ в неоадьювантном режиме с предоперационной радиотерапией была выполнена операция — расширенная экстирпация матки с придатками по Вертгейму.

Вследствие прорастания опухоли в соседние органы и ткани в 6 случаях операции носили комбинированный характер: у 2 больных — с резекцией задней стенки мочевого пузыря с пересадкой мочеточников, у 4 — тотальная экзентерация органов малого таза.

Побочные эффекты и осложнения химиотерапии.

В 1-й, 2-й и 3-й анализируемых группах (167 пациенток) на фоне противоопухолевой ПХТ в различных терапевтических режимах отмечались следующие побочные эффекты: общая слабость (92, 76 и 38 % соответственно), тошнота, рвота (70, 23 и 45 % соответственно), диарея (87, 58 и 30 % соответственно). Регистрировавшиеся побочные эффекты ПХТ были

в пределах I—II степени и легко купировались на фоне проводимой многокомпонентной сопроводительной терапии. Таким образом, они не являлись показанием для отказа от продолжения лечения. При сопоставлении побочных эффектов ПХТ в разных группах была выявлена относительно удовлетворительная переносимость схемы паклитаксел + цисплатин.

В 2 случаях зарегистрирована острая почечная недостаточность на 3-й день после введения препарата Кампто, которая, несмотря на проведенный комплекс реанимационных мероприятий, на 5-й день закончилась летальным исходом.

В послеоперационном периоде в зависимости от результата патогистологического исследования операционного материала — макропрепарата — проводилась противоопухолевая ПХТ в адьювантном режиме теми же группами химиопрепаратов, что и в неоадьювантном.

Всем 167 пациенткам проводили 6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии по общепринятому стандарту. В случаях проведения в неоадьювантном режиме 2 или 4 курсов ПХТ в адьювантном выполняли 4 и 2 курса соответственно.

На сегодняшний день живы 256 пациенток из 281. У 1 больной на 14-м месяце после комбинированного лечения зарегистрировано метастатическое поражение печени, умерла спустя 8 мес.

Через 26—32 мес после окончания комплексного лечения у 9 пациенток, которым была проведена ПХТ + радиотерапия + операция, отмечен местный рецидив болезни, сопровождавшийся уретерогидронефрозом, который был двухсторонним лишь в 3 случаях. У 6 пациенток уретерогидронефроз был односторонним, и в 4 случаях уродинамика была восстановлена путем стентирования мочеточников. Из-за массивности опухолевой инфильтрации в дистальных отделах мочеточников в 5 случаях явление уретерогидронефроза разрешено выполнением двухсторонней перкутанной нефростомии. Данным 9 пациенткам проводилась исключительно симптоматическая терапия, они умерли в течение 8—11 мес от распространения опухолевого процесса.

У 19 из 50 больных после стандартной радиотерапии спустя 17—26 мес был отмечен рецидив болезни и продолжение роста опухоли с клиническими проявлениями уретерогидронефроза и кровотечения из распадающейся опухоли шейки матки. Причиной данного явления можно назвать местную распространенность опухолевого процесса, а также неадекватность проведенной радиотерапии вследствие низкой активности источника. Этим пациенткам проведены курсы паллиативной ПХТ (цисплатин + 5-фторурацил) и симптоматического лечения. Спустя 5—7 мес от прогрессирования заболевания умерли 11 женщин.

Послеоперационные осложнения, летальность. Среди 217 оперированных пациенток с МР РШМ после выполнения расширенной экстирпации матки с придатками по Вертгейму регистрировались следующие осложнения: нагноение послеоперационной раны — у 2 больных; лимфорея длительностью 4,5 мес — у 3; лимфокисты, не требующие оперативного вмешательства, — у 33; стриктура дистальных отделов мочеточника — у 3; некроз культи влагалища — у 1. Этим пациенткам лечение проводилось в амбулаторных условиях.

В 2 случаях послеоперационные осложнения закончились летальным исходом. В первом случае у пациентки на 12-е сутки после операции отмечалось осложнение в виде профузного кровотечения из подвздошных сосудов. Больная взята на экстренную операцию. Во время релaparотомии установлено, что источником кровотечения является аррозированный участок стенки левой наружной подвздошной артерии диаметром до 1 см. Кровотечение остановлено путем

наложения сосудистых атравматических швов с дополнительной дубликатурой за счет стенки левой наружной подвздошной вены. К сожалению, на 16-е сутки после первой операции (на 5-е сутки после реоперации) кровотечение повторилось, и жизнь пациентки спасти не удалось.

У другой пациентки на 34-е сутки после тотальной экзентерации органов малого таза на фоне нагноения промежностной раны смерть наступила от профузного кровотечения из подвздошных сосудов.

Заключение

Больные с МР РШМ не являются бесперспективными. Введение в клиническую практику препаратов Кампто, Гемзар, Паклитаксел существенно увеличило возможности лечения этой группы пациенток, тем самым способствуя значительному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Исследование продолжается.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22 (3 прил. 1):54–92. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2009. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Herald of N.N. Blokhin RCRC of RAMS 2011; 22(3 suppl 1):54–92. (In Russ.)].
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 542 с. [Bokhman Ya.V. Guidelines in oncogynecology. Saint Petersburg: Foliant, 2002. 542 p. (In Russ.)].
3. Клиническая онкология: Руководство для врачей. Под ред. В.П. Казаченко. М.: Медицина, 2005. 376 с. [Clinical oncology: Guidelines for physicians. Ed. by V.P. Kazachenko. Moscow: Meditsina, 2005. 376 p. (In Russ.)].
4. TNM: Классификация злокачественных опухолей. Под ред. Л.Х. Собина и др.; пер. с англ. М.: Логосфера, 2011. 304 с. [TNM: Classification of malignant tumors. Ed. by L.Kh. Sobin et al.; transl. from Engl. Moscow: Logosfera, 2011. 304 p. (In Russ.)].
5. Чакалова Г.Б., Михайлов М.А. Стеноз мочеточника и гидронефроз при распространенном раке шейки матки. Онкология 1993;30(прил. 1):90. [Chakalova G.B., Mikhaylov M.A. Ureter stenosis and hydronephrosis at the spread cervix cancer. Onkologiya = Oncology 1993;30(suppl 1):90. (In Russ.)].
6. Гарин А.М. Скромные успехи лекарственного лечения трех диссеминированных или местно-распространенных форм опухолей, считавшихся в начале 90-х годов химиорезистентными. Современная онкология 2000;2(4):110–8. [Garin A.M. Modest successes of the pharmaceutical treatment of three disseminated or locally spread forms of tumors, considered as chemoresistant in the beginning of 90s. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2000;2(4):110–8. (In Russ.)].
7. Dargent D., Lamblin G., Romestaing P. et al. Effect of radiotherapy on pelvic lymph node metastasis in cervical cancer stages IB2–IVA: a retrospective analysis of two comparative series. Int J Gynecol Cancer 2005;15(3): 468–74.
8. Meigs J.V. Carcinoma of the cervix the Wertheim operation. Surg Gynecol Obstet 1944;78:195–9.
9. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. 3-е изд., испр. М.: Практическая медицина, 2013. 512 с. [Guidelines on the chemotherapy of human diseases. Ed. by N.I. Perevodchikova. 3rd revised edn. Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2013. 512 p. (In Russ.)].
10. Sardi J.E., Boixadera M.A., Sardi J.J. A critical overview of concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer. Curr Oncol Rep 2004;6(6):463–70.
11. Kornovski Y., Gorchev G. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery and radiotherapy vs. pelvic irradiation in patients with cervical cancer FIGO stage IIB–IVA. J BUON 2006;11(3):291–7.

Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике истинного приращения плаценты: клинический случай

Е.В. Тарачкова¹, Л.А. Мещерякова², М.А. Шориков¹, А.Ф. Масленников², В.О. Панов¹, В.В. Кузнецов²

¹ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;

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

²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Елена Владимировна Тарачкова doctorkid@yandex.ru

Истинное приращение плаценты — это прорастание ворсинок хориона до миометрия с возможным проникновением в толщу миометрия и за его пределы, в том числе и сквозь серозную оболочку. Основными методами диагностики в настоящее время считаются ультрасонографический метод, лабораторная диагностика (повышение хориогонадотропина человека и плацентарного лактогена), клинические данные (боли и наличие выделений из половых путей). Магнитно-резонансная диагностика считается вспомогательным методом. В настоящей статье рассмотрены на клиническом примере возможности магнитно-резонансной томографии для диагностики этой патологии и для выбора правильной тактики лечения. Проведено сравнение со сходными на диагностическом этапе (в том числе и по магнитно-резонансной картине) патологиями — трофобластической опухолью и миомой с распадом. Изучаемая патология является достаточно редкой, и ее подробное рассмотрение, выявление возможностей различных методов и сравнение с внешне сходными случаями важны для развития возможностей диагностики.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, истинное приращение плаценты, *placenta accreta*, трофобластические опухоли, дифференциальный диагноз, миома с распадом, экстирпация матки, клиническая лабораторная диагностика, хориогонадотропин человека, плацентарный лактоген

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-1-98-104

Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of true *placenta accreta*: a clinical case

E.V. Tarachkova¹, L.A. Meshcheryakova², M.A. Shorikov¹, A.F. Maslennikov², V.O. Panov¹, V.V. Kuznetsov²

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

²Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

True *placenta accreta* is the attachment of chorionic villi to the myometrium, possibly penetrating into the thickness of the myometrium and its outside, including through the serous tunic. The main current diagnostic techniques are considered to be ultrasonography, laboratory diagnosis (elevated human chorionic gonadotropin and placental lactogen levels), and clinical data (pain and vaginal discharge). Magnetic resonance imaging is deemed to be an adjuvant technique. By using a clinical example, this paper considers the capabilities of magnetic resonance imaging to diagnose this abnormality and to choose a right treatment policy. The abnormality is compared with the conditions (trophoblastic tumor and myoma with lysis) that are similar in their diagnosis and magnetic resonance pattern). The disorder in question is rather rare and its detailed consideration, determination of the capabilities of various techniques, and comparison with externally similar cases are important for the development of diagnostic opportunities.

Key words: magnetic resonance imaging, true *placenta accrete*, trophoblastic tumors, differential diagnosis, myoma with lysis, uterine extirpation, clinical laboratory diagnosis, human chorionic gonadotropin, placental lactogen

Введение

Истинное приращение плаценты — это прорастание ворсинок хориона до миометрия с возможным проникновением в толщу миометрия и за его пределы, в том числе и сквозь серозную оболочку. По глубине врастания ворсин в стенку матки эта патология классифицируется следующим образом:

1) *placenta accreta* — при распространении за пределы эндометрия до границы миометрия с прорастанием базальной мембраны; иногда отдельно выделяют также *placenta adhaerens* в отсутствие прорастания базальной мембраны;

2) *placenta increta* — прорастание ворсинок хориона в толщу миометрия без выхода за его пределы;

3) *placenta percreta* — врастание в серозную оболочку, в том числе при распространении на параметрий [1, 2].

Точный патогенез приращения плаценты неизвестен. Основные теории — это неправильное развитие децидуальной оболочки, избыточный рост трофобласта или сочетание этих факторов. При этом неправильное развитие оболочек, ремоделирование материнских сосудов или их комбинация часто являются следствием предшествующих вмешательств. При нормальной беременности плацента формируется в зоне имплантации за счет соединения ворсин хориона и децидуальной оболочки. В отсутствие полноценно сформированной децидуальной оболочки возможна абнормальная имплантация.

Часто, особенно в иностранной литературе, *placenta accreta* используется как общее название для патологий прикрепления плаценты [1]. При ложном приращении между плацентой и мышечной стенкой матки имеется очень нестойкая ткань или только прослойка фибрина.

Иммунофенотип трофобласта при приращении идентичен тому, что выявляется в отсутствие патологии. Это позволяет предположить, что чрезмерно активный рост трофобласта может и не играть большой роли. Ряд исследователей показали, что врастание крупных сосудов в глубокие отделы миометрия и вблизи серозной оболочки определяется скорее наличием доступа, чем чрезмерным ростом. Они предполагают, что *placenta increta* и *placenta percreta* могут возникать вследствие зияния рубца, что дает доступ трофобласту к крупным сосудам дистальной части миометрия. В исследованиях *in vitro* выявлено, что индуцированное повреждение децидуальной оболочки, моделирующее процесс, происходящий *in vivo*, положительно влияет на вероятность инвазии трофобласта. При восстановлении же краев поврежденной зоны *in vitro* наблюдалось прекращение инвазии [3, 4].

Обычно приращение плаценты обнаруживается после гистерэктомии, при этом видны зона тесного контакта ворсин хориона с миометрием и отсутствие децидуальной оболочки. Эта находка может быть локальной, т. е. вокруг зоны приращения сохраняется нормальное взаимоотношение плаценты и хориона.

Приращение плаценты возникает примерно у 1 из 7000 беременных, хотя в литературе встречается разброс от 1:540 до 1:70 000. *Placenta accreta* — наиболее частый вариант плацентарного врастания и встречается в 76 % случаев, *placenta increta* — в 16 %, *placenta percreta* — в 6 %. Главные факторы риска — это предложение плаценты, поздний возраст беременной, предшествующие кесаревы сечения [1, 5, 6].

Приращение плаценты считается тяжелым осложнением беременности, которое может быть ассоци-

ировано с кровотечением до или после родов. Тяжелые состояния возникают у 60 % при смертности в 7 % среди женщин с приращением плаценты. Кроме того, приращение плаценты может привести к осложнениям беременности и выкидышам. Таким образом, это состояние является частым показанием к гистерэктомии — именно ее большинство авторов называют методом выбора [6, 7].

Характерными для приращения плаценты результатами лабораторных исследований являются повышенные уровни α -фетопротеина и хориогонадотропина человека (ХГЧ). К сожалению, часто такой результат неспецифичен и не позволяет исключить трофобластическую опухоль (ТО), хотя и исключает диагноз «нераспределенные продукты зачатия», для которого характерно снижение ХГЧ [8].

На изображениях, полученных методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), истинное приращение плаценты характеризуется:

- однородной интенсивностью объемного образования в полости матки, иногда близкой прилежащему миометрию, на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ);
- гетерогенностью или гипointенсивностью объемного образования в полости матки на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) по сравнению с прилежащим миометрием;
- нарушением переходно-соединительной зоны и истончением миометрия, что лучше всего определяется также на T2-ВИ;
- наличием васкуляризации в виде подходящих питающих сосудов и интенсивного накопления контрастного препарата на отдельных участках [9, 10].

По последним данным, гетерогенность является весьма характерным признаком, особенно при наличии темных полос и участков резкого снижения сигнала на T2-ВИ.

Ранее ультразвуковое исследование (УЗИ) считалось основным методом диагностики данной патологии, однако в последние годы отмечена высокая роль МРТ в уточнении диагноза, а также ее потенциальная способность заменить УЗИ [1, 2, 9, 10].

Клинический случай

Пациентка У., 34 года, поступила в гинекологическое отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина с жалобами на обильные слизистые выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота. Менструальный цикл до последней беременности — без особенностей. В анамнезе 6 беременностей:

- 2001 г. — срочные роды, без особенностей;
- 2003 г. — самопроизвольный аборт на сроке 7 нед;
- с 2004 по 2013 г. — 2 беременности, срочные роды, без особенностей;
- 2014 г. — срочные роды, 21.10.2014 — раздельное диагностическое выскабливание, вакуум-аспирация

по поводу эндометрита (?): остатки децидуальных оболочек, гематометра, температура тела до 38,2 °C;

• 2015 г. — беременность закончилась самопроизвольным абортom на сроке 18 нед 21.08.2015, третий период родов осложнился кровотечением и задержкой отделения плаценты, выполнено выскабливание полости матки. 27.08.2015, на 6-е сутки после родов, по данным УЗИ определялось наличие децидуальных оболочек в полости матки, подъем температуры до 38 °C; было произведено повторное раздельное диагностическое выскабливание. 29.08.2015 выписана под наблюдение акушера-гинеколога. С момента выписки отмечала постоянные мажущие выделения из половых путей. По месту жительства выполнено УЗИ полости матки с заключением: «остатки децидуальных оболочек?», «ТО матки?». Направлена на консультацию в РОНЦ для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

Результаты лабораторной диагностики: β -ХГЧ — 95 мМЕ/л (норма — < 5 мМЕ/мл); плацентарный лактоген (ПЛ) — 35 мг/л (норма — < 0,04 мг/л).

Данные УЗИ органов малого таза от 13.10.2015: тело матки увеличено, размером до 12,0 × 8,5 × 12,0 см, в правых отделах матки определяется солидный узел размером 9,8 × 8,6 см с четкими контурами, который деформирует полость матки, контуры полости матки на всем протяжении дифференцировать не удается. Характер васкуляризации узла скорее свойственен для миоматозного узла, чем для ТО, хотя исключить последнюю не представляется возможным. Повторное УЗИ от 30.10.2015 — без существенной динамики.

МРТ органов малого таза: матка находится в положении *anteflexio anteversio*. Размеры матки: длина тела (продольный размер) — до 10,2 см, ширина (поперечный размер) — до 8,6 см, толщина (передне-задний размер) — до 9,0 см. Переходно-соединительная зона и функциональный слой эндометрия не дифференцируются. Полость матки достоверно не прослеживается. Миометрий неоднородной структуры с признаками отека. Зональная структура тела матки нарушена. В передней стенке тела матки ближе к правому трубному углу определяется объемное образование округлой формы с нечеткими неровными контурами, неоднородной кистозно-солидной структуры, общим размером до 11,15 × 9,0 × 8,15 см. Образование распространяется на миометрий (вплоть до серозной оболочки) и пролабирует во внутренний зев (рис. 1). По периферии образования справа определяются подходящие к нему извитые сосуды (рис. 2). Достоверных признаков распространения опухоли на параметрии и своды влагалища не выявлено.

После введения магнитно-резонансного контрастного препарата отмечается наличие разветвленных участков его повышенного депонирования в артериальную и венозную фазы контрастирования; в их структуре отмечается на-

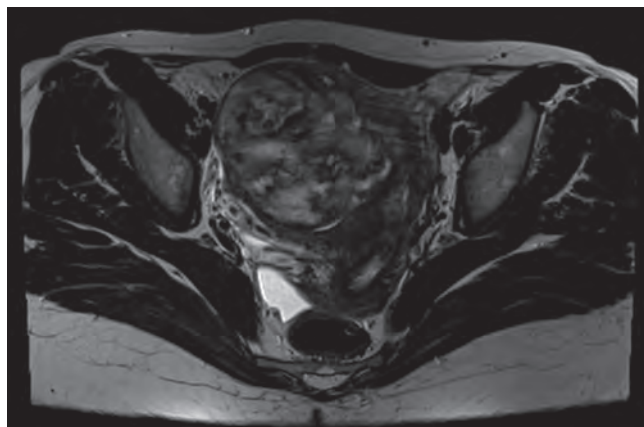


Рис. 1. МРТ: Т2-ВИ в аксиальной плоскости (пояснения в тексте)

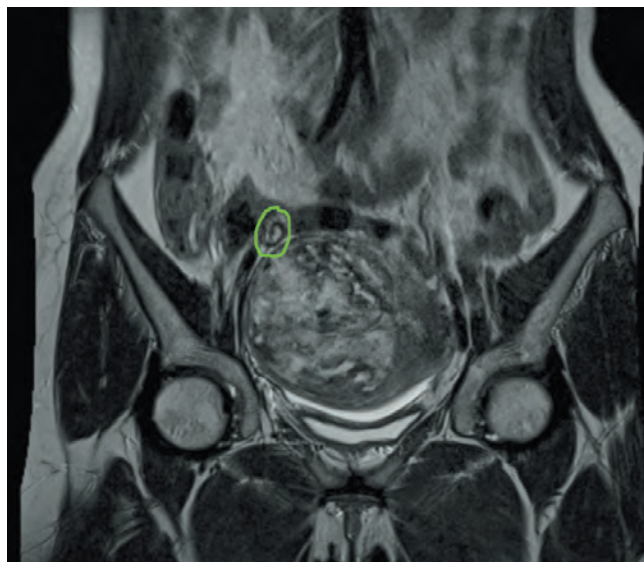
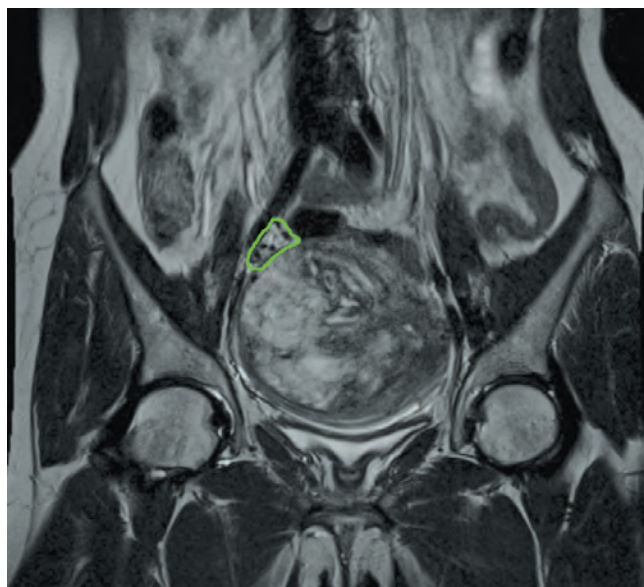


Рис. 2. МРТ: Т2-ВИ в коронарной плоскости. По периферии образования справа определяются подходящие к нему извитые сосуды (выделены зеленым)

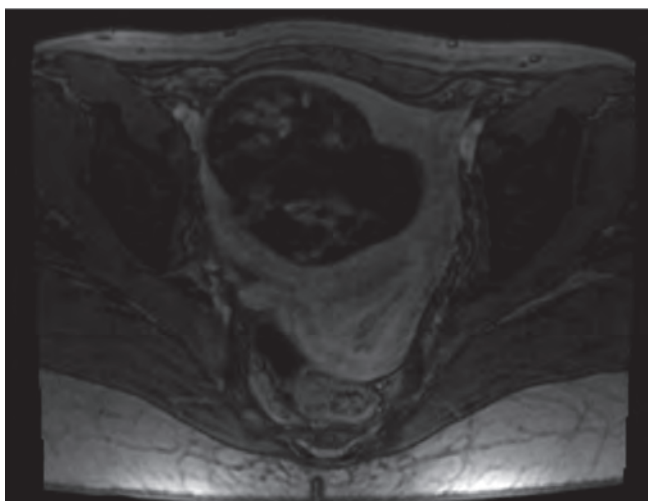


Рис. 3. МРТ: T1-ВИ в аксиальной плоскости с введением контрастного препарата (пояснения в тексте)

личие рассеянных зон более активного депонирования контрастного препарата, чем в артериальных сосудах (рис. 3).

Учитывая жалобы на тянущие боли в низу живота, постоянные слизисто-сукровичные выделения из половых путей после самопроизвольного выкидыша на сроке 18 нед, гинекологический анамнез пациентки, получен-

ные результаты обследования: высокий уровень ПЛ и повышенный уровень ХГЧ спустя 2 мес после самопроизвольного выкидыша, наличие (по данным УЗИ и МРТ) опухолевого образования матки с распространением на миометрий вплоть до серозной оболочки, установлен предварительный диагноз: ТО плацентарного ложа.

02.11.2015 пациентке произведена лапаротомия. При ревизии обнаружено (рис. 4), что выпота нет, придатки матки с обеих сторон визуально не изменены. Parietalная и висцеральная брюшина гладкая, блестящая. Лимфатические узлы пальпаторно не определяются, тело матки увеличено до 12 нед беременности за счет опухолевого узла в области дна с переходом на правый трубный угол матки. Опухоль занимает все слои до серозной оболочки.

Выполнена экстирпация матки без придатков. Макропрепарат на разрезе (рис. 5): всю полость матки до внутреннего зева занимает опухолевое образование, исходящее из дна и правого трубного угла, без четких границ с миометрием. Опухоль имеет кистозно-солидную структуру с лакунами и очагами кровоизлияний.

Послеоперационный диагноз: атипичная миома матки с некрозами? истинное приращение плаценты?

Морфологическое исследование операционного материала: образование полости матки представлено некро-



Рис. 4. Тело матки увеличено за счет опухолевого узла в области дна с переходом на правый трубный угол матки. Опухоль занимает все слои до серозной оболочки, отмечается ее истончение





Рис. 5. Макропрепарат опухоли на разрезе

тизированными ворсинами хориона без выстилки, спаянными между собой пластами бесклеточного фибрина. Граница образования с миометрием четко прослеживается на всем протяжении. По периферии образования на границе с миометрием определяются очаговые лимфо-плазмоцитарные и лейкоцитарные инфильтраты. С учетом клинических данных морфологическая картина более всего соответствует истинному приращению плаценты. Шейка матки выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием.

В послеоперационном периоде отмечалось снижение уровня ХГЧ до 5 мМЕ/мл, уровня ПЛ — до 0,4 мг/л.

Обсуждение

В нашем случае при МРТ получены следующие данные (см. рис. 1–3):

- на T1-ВИ образование было несколько гипоинтенсивнее нормального миометрия;
- на T2-ВИ образование выглядело гетерогенным с наличием участков резкого снижения интенсивности;
- по периферии выявлялись извитые сосуды, на изображениях с применением контрастного вещества было выявлено быстрое и интенсивное его накопление образованием на отдельных участках, что соответствует интенсивному кровоснабжению;
- зональная структура была нарушена: переходносоединительная зона четко не прослеживалась, на отдельных участках выявлялось дорастание образования до серозной оболочки.

Вышеперечисленные признаки соответствуют описанным в литературе характеристикам истинного приращения плаценты. Выявленная нами МРТ-картина с учетом клинических данных (выделения из половых путей, наличие абортов, послеродового эндометрита в анамнезе, повышенный уровень ХГЧ в сыворотке крови, высокий уровень ПЛ) не позво-

лила исключить диагноз истинного приращения плаценты.

Тем не менее неспецифичность МРТ-картины не позволила также полностью исключить редкий вариант ТО и миому с признаками распада.

ТО — опухолевые образования, связанные с абнормальной пролиферацией ткани трофобласта, которые включают множество разнообразных гистологических форм. На МРТ-изображениях ТО, как мы уже описывали ранее, типично характеризуется [11–14]:

- однородной интенсивностью объемного образования в полости матки, иногда близкой прилежащему миометрию на T1-ВИ;
- изоинтенсивностью или некоторой гиперинтенсивностью объемного образования в полости матки на T2-ВИ по сравнению с прилежащим миометрием;
- нарушением переходносоединительной зоны и истончением миометрия, что лучше всего определяется также на T2-ВИ;
- наличием кистозных включений с характерными признаками и на T1-ВИ, и на T2-ВИ;
- наличием васкуляризации в виде подходящих питающих сосудов и интенсивного накопления контрастного препарата на отдельных участках (в редких случаях возможны гиповаскулярные опухоли).

Дифференциальная диагностика возможна с учетом наличия более выраженного кистозного компонента в случае ТО, тенденции ТО к гиперинтенсивности на T2-ВИ по сравнению с гипоинтенсивностью, гетерогенности масс при приращении плаценты, в том числе с наличием выражено низкоинтенсивных участков.

С другой стороны, возможны затруднения в связи с нестандартным гистологическим типом ТО, что проявляется, например, в случае гестационной хорионкарциномы, также имеющей тенденцию быть выражено неоднородной с включением низкоинтенсивных участков на T2-ВИ; кистозный компонент при этом может выявляться не так четко [15].

Для ТО плацентарного ложа также характерно повышение маркеров (ХГЧ, ПЛ) и нередко сходная клиническая картина, что затрудняет дифференциальную диагностику [16–18].

Миомы матки — доброкачественные опухоли, происходящие из миометрия, наиболее часто встречающиеся доброкачественные новообразования матки. Обычно миомы не представляют особенной диагностической сложности при МРТ, однако при наличии распада их характеристики значительно меняются:

- на T1-ВИ часто высокоинтенсивный или гетерогенный сигнал, ободок высокой интенсивности по периферии может свидетельствовать о дегенерации в связи с тромбозом;

- кистозная дегенерация чаще соответствует гиперинтенсивности объемного образования на Т2-ВИ, но в целом имеет разнообразные проявления на МРТ-изображениях;
- гиалиновая дегенерация чаще соответствует гипопинтенсивности объемного образования на Т2-ВИ;
- разные виды дегенерации могут происходить одновременно, проявляясь гетерогенностью образования на Т2-ВИ;
- нарушение зональной структуры матки не является характерным признаком;
- в случае кистозной дегенерации при введении контрастного препарата реже происходит его накопление образованием;
- при введении контрастного препарата наблюдаются разнообразные типы накопления его миомы; распад и дегенерация образования чаще всего характеризуются умеренным и постепенным накоплением контраста отдельными участками [19–21].

Однако в лабораторной диагностике повышение уровня ХГЧ и ПЛ имеет место преимущественно при патологии трофобласта.

Несмотря на разнообразные проявления миомы с признаками распада, данные, полученные в настоящем исследовании при анализе МРТ-изображений (наличие нарушения зональной структуры, интенсивная васкуляризация образования), позволили считать миому с признаками распада менее вероятным диагнозом.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной диагностики редкой формы ТО и столь же редкой акушерской патологии — истинного приращения плаценты.

Полученные при МРТ данные позволили описать размеры, структуру и глубину прорастания новообразования в миометрий, что было подтверждено интраоперационными находками. Кроме того, диагностированные только при МРТ особенности структуры и кровоснабжения выявленного образования позволили классифицировать его как происходящее из плацентарной ткани.

С другой стороны, неспецифичность МРТ-картины, результатов лабораторной диагностики и клинических проявлений не позволила однозначно интерпретировать полученные результаты. Тем не менее выявленные при исследовании данные о распространенности процесса в совокупности с клиническими данными позволили посчитать хирургическое вмешательство необходимым. Морфологическое заключение подтвердило правильность выбранной тактики.

Очевидно, что следует шире выполнять МРТ пациенткам с нетипичными объемными образованиями матки для уточнения диагноза и своевременной оптимизации тактики лечения. Необходимо накопить больший клиничко-диагностический опыт применения МРТ у таких больных для правильной интерпретации выявляемых изменений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Avva R., Shah H.R., Angtuaco T.L. US case of the day. Placenta increta. Radiographics 1999;19(4): 1089–92.
2. Krapp M., Baschat A.A., Hankeln M., Gembruch U. Gray scale and color Doppler sonography in the third stage of labor for early detection of failed placental separation. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15(2): 138–42.
3. Garmi G., Salim R. Epidemiology, etiology, diagnosis, and management of placenta accreta. Obstet Gynecol Int 2012;2012:873929.
4. Cramer S.F., Heller D. Placenta accreta and placenta increta — an approach to pathogenesis based on the trophoblastic differentiation pathway. Pediatr Dev Pathol 2015. [Epub ahead of print].
5. Beuker J.M., Erwich J.J., Khong T.Y. Is endomyometrial injury during termination of pregnancy or curettage following miscarriage the precursor to placenta accreta? J Clin Pathol 2005;58(3):273–5.
6. Sakinci M., Kuru O., Tosun M. et al. Clinical analysis of emergency peripartum hysterectomies in a tertiary center. Clin Exp Obstet Gynecol 2014;41(6): 654–8.
7. Clausen C., Lonn L., Langhoff-Roos J. Management of placenta percreta: a review of published cases. Acta Obstet Gynecol Scand 2014;93(2):138–43.
8. Androutsopoulos G., Gkogkos P., Decavalas G. Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetal protein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. Int J Endocrinol Metab 2013;11(2):102–6.
9. Baughman W.C., Corteville J.E., Shah R.R. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings. Radiographics 2008;28(7):1905–16.
10. Dwyer B.K., Belogolovkin V., Tran L. et al. Prenatal diagnosis of placenta accreta: sonography or magnetic resonance imaging? J Ultrasound Med 2008;27(9):1275–81.
11. Hoffman J.S., Silverman A.D., Gelber J., Cartun R. Placental site trophoblastic tumor: a report of radiologic, surgical, and pathologic methods of evaluating the extent of disease. Gynecol Oncol 1993;50(1): 110–4.
12. Abulafia O., Sherer D.M., Fultz P.J. et al. Unusual endovaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging of placental site trophoblastic tumor. Am J Obstet Gynecol 1994;170(3):750–2.
13. Brandt K.R., Coakley K.J. MR appearance of placental site trophoblastic tumor: a report of three cases. Am J Roentgenol 1998;170(2): 485–7.
14. Стрельцова О.Н., Мещерякова Л.А., Тарачкова Е.В. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике трофобластической опухоли плацентарного ложа. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2014;25(3–4):107–10. [Strel'tsova O.N., Meshcheryakova L.A., Tarachkova E.V. et al. Magnetic and resonance tomography in the diagnostics of the placental site trophoblastic tumor. Vésnik RONC im. N.N. Blokhina = Herald of N.N. Blokhin RCRC 2014;25 (3–4):107–10. (In Russ.)].
15. Dhanda S., Ramani S., Thakur M. Gestational trophoblastic disease: a multimodality imaging approach with impact on diagnosis and management. Radiol Res Pract 2014;2014:842751.

16. Hassadia A., Gillespie A., Tidy J. et al. Placental site trophoblastic tumour: clinical features and management. *Gynecol Oncol* 2005;99(3):603–7.
17. Vardar M.A., Altintas A. Placental-site trophoblastic tumor. Principles of diagnosis, clinical behaviour and treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16(4): 290–5.
18. Bower M., Paradinas F.J., Fisher R.A. et al. Placental site trophoblastic tumor: molecular analysis and clinical experience. *Clin Cancer Res* 1996;2(5):897–902.
19. Murase E., Siegelman E.S., Outwater E.K. et al. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics* 1999;19(5):1179–97.
20. Weinreb J.C., Barkoff N.D., Megibow A., Demopoulos R. The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate. *Am J Roentgenol* 1990;154(2):295–9.
21. Ueda H., Togashi K., Konishi I. et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics* 1999;19 Spec No:S131–45.