

О П У Х О Л И

# ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Взаимосвязь субпопуляций интратуморальных лимфоцитов с клиническими и патоморфологическими особенностями рака молочной железы*

*Реализация скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре*

*Возможности лапароскопического доступа в лечении больных со злокачественными опухолями яичников*

*Отдаленные результаты коррекции функциональных изменений и лечения начальных повреждений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

2

2016 / том 12

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

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОМАМОЛОГОВ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

**Семиглазов Владимир Федорович**, президент Российского общества онкомаммологов (РООМ), 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 (Санкт-Петербург, Россия)

## МАММОЛОГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Летягин Виктор Павлович**, член правления РООМ, 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

**Палтуев Руслан Маликович** (управляющий редактор), исполнительный директор РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Высоцкая Ирина Викторовна**, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Зикирходжаев Азиз Дильшодович**, член правления РООМ, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (Москва, Россия)

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ

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

ОСНОВАН В 2006 Г.

ТОМ 12  
**2**'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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

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

Редактор В.Е. Ефремова  
Корректор М.М. Солнцева

Дизайн Е.В. Степанова  
Верстка Е.А. Прокофьева  
Служба подписки и распространения  
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)  
Руководитель проекта  
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,  
[belikova@abvpress.ru](mailto:belikova@abvpress.ru)  
Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
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. № 2. 1–88

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 42166  
Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

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

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

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

**Дашян Гарик Альбертович**, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

**Исмагилов Артур Халитович**, председатель РООМ Республики Татарстан, д.м.н., профессор кафедры онкологии и хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов (IAPSO) (Казань, Россия)

**Манихас Алексей Георгиевич**, член правления РООМ, д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «Городской клинической онкологический диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

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

**Слонимская Елена Михайловна**, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии», Председатель Томского регионального отделения РООМ (Томск, Россия)

**Хайленко Виктор Алексеевич**, член правления РООМ, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет 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)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

**Гладилина Ирина Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиохимиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

**Комов Дмитрий Владимирович**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий хирургическим отделением диагностики опухолей НИИ 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)

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

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

**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 гемопозеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 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 ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «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 КГБУЗ «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)

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

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

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

**Урманчева Адель Федоровна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «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.



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ОНКОМАММОЛОГОВ

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

### EDITOR-IN-CHIEF

**Semiglazov Vladimir F.**, *President of the Russian Society of Oncomammalogists (RSOM), MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Surgical Department of Breast Tumors, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

### MAMMOLOGY

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Letyagin Viktor P.**, *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Chief Scientific Officer of the Surgical Department of Mammary Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

#### DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

**Paltuev Ruslan M. (managing editor)**, *executive director of the RSOM, MD, Senior Researcher of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

**Vysotskaya Irina V.**, *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

#### EXECUTIVE SECRETARY

**Zikiryakhodzaev Aziz D.**, *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

#### EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

**Artamonova Elena V.**, *Member of the RSOM Board, MD, PhD, leading Researcher of the Department of Outpatient Chemotherapy (Day Hospital), N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Moscow City Scientific Society of Oncologists, European Society for Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), Society of Oncological Coloproctology, Society of Specialists-Oncologists for Tumors of Reproductive System (Moscow, Russia)*

**Vladimirov Vladimir I.**, *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Award for Excellence in Healthcare of Russia, Head of the Day Hospital at the Pyatigorsk Oncologic Dispensary, Member of ESMO, American Society of Clinical Oncology (ASCO), RUSSCO, Chairman of RUSSCO Regional Branch, Member of Healthcare Advisory Board (USA) (Pyatigorsk, Russia)*

FOUNDED IN 2006

2<sup>Vol. 12</sup>  
'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 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478  
or e-mail: redactor@abvpress.ru

Editor V.E. Efremova  
Proofreader M.M. Solntseva

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. 1–88

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index:  
42166

Printed at the  
Mediacolor LLC.

3,000 copies

www.ojrs.abvpress.ru

**Vorotnikov Igor' K.**, Member of the RSOM, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department of Breast Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Dashyan Garik A.**, member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

**Demidov Sergey M.**, member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Oncology, City Clinical Hospital No. 40 (Ekaterinburg, Russia)

**Ismagilov Artur Kh.**, RSOM Chairman of the Republic of Tatarstan, MD, PhD, Professor of the Oncological and Surgical Department, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Reconstructive Surgery, Privolzhsky branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, President of International Association of Plastic Surgeons and Oncologists (IAPSO) (Kazan', Russia)

**Manikhas Alexey G.**, Member of the RSOM Board, Chairman of the Saint Petersburg Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Surgical Oncologist, Head of Oncosurgical (Mammological) Department, Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)

**Portnoy Sergey M.**, Member of the RSOM Board, Chairman of Moscow regional branch of RSOM, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Tumors of Female Reproductive System, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)

**Slonimskaya Elena M.**, member of the RSOM Board, President of Tomsk Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

**Khaylenko Victor A.**, member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology, Faculty of Improvement of Doctors' Qualification, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Tumor Diagnosis, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

#### EDITORIAL COUNCIL

**Khasanov Rustem Sh.**, MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan', Russia)

**Tyulyandin Sergey A.**, MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Poddubnaya Irina V.**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs and International Cooperation, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Borisov Vasilii I.**, MD, PhD, Professor, Honored Physician, Deputy Chief Medical Officer for Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No 1 at the Moscow Healthcare Department, Winner of the Government Prize of Russia (Moscow, Russia)

**Vishnevskaya Yana V.**, MD, Leading Researcher at the Department of Human Pathological Anatomy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Gladilina Irina A.**, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Komov Dmitriy V.**, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Surgical Department for Tumor Diagnosis, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Kushlinskiy Nikolay E.**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Nechushkin Mikhail I.**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Ratiani Murman S.**, Doctor of Medicine, Head of the Department of Oncological Surgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)

**Sobolevskiy Vladimir A.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Tkachev Sergey I.**, MD, PhD, Professor, Head of the Radiological Department at the Division of Radiation Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)

**Tupitsyn Nikolay N.**, MD, PhD, Professor, Head of the Hematopoiesis Immunology Laboratory, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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)

**Meshcheryakova Lyudmila A.**, MD, PhD, Expert in Russia on the Problem of Diagnosis and Treatment of Malignant Trophoblastic Tumors, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Sidorenko Yuriy S.**, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Oncology, Rostov Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, 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)

**Urmancheeva 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**

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

*В.И. Апанасевич, Л.А. Кулик, Е.В. Рощина, О.М. Загрудина, Г.А. Штительман, В.С. Шевчук*  
**Анализ диагностической эффективности цифровой маммографии . . . . . 10**

*О.А. Безнос, Д.А. Буров, В.Ю. Сельчук, И.К. Воротников, В.В. Тимошенко, Т.А. Григорьева, Я.В. Вишневская, Н.Н. Тупицын*  
**Взаимосвязь субпопуляций интратуморальных лимфоцитов с клиническими и патоморфологическими особенностями рака молочной железы . . . . . 13**

*Ю.А. Белая, Н.А. Захарова*  
**Семилетний обзор реализации скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. . . . . 18**

*С.М. Демидов, Д.А. Демидов, М.А. Зафирова*  
**Отдаленные результаты полной клинической и патоморфологической регрессии при раке молочной железы. . . . . 22**

*А.Г. Манихас, Р.Н. Бабешкин, Р.М. Палтуев, Г.М. Манихас*  
**Место неоадьювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. . . . . 26**

*Е.В. Артамонова*  
**Место пегилированного липосомального доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы . . . . . 35**

*Е.Н. Имянитов*  
**Эволюция системного лечения гормонозависимого рака молочной железы: от чередования препаратов к комбинированной терапии. . . . . 46**

**ГИНЕКОЛОГИЯ**

**ДИАГНОСТИКА**

*О.Г. Григорук, Т.М. Черданцева, Т.А. Москвина, Л.М. Базулина, К.В. Шульц, А.Ф. Лазарев*  
**Оценка возможностей цитологического метода диагностики аденокарциномы по материалу с шейки матки . . . . . 52**

*Е.В. Тарачкова, М.А. Шориков, В.О. Панов, В.В. Кузнецов, Л.Ш. Усманова, И.Е. Тюрин*  
**Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике гистологического типа рака шейки матки на дооперационном этапе . . . . . 60**

*О.Г. Григорук, Е.Э. Пупкова, Л.М. Базулина, А.Ф. Лазарев*  
**Серозный рак яичников. Цитологическая, иммуноцитохимическая и молекулярно-генетическая диагностика . . . . . 70**

**ЛЕЧЕНИЕ**

*А.Г. Кедрова, С.А. Леваков, М.Д. Царенко*  
**Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека . . . . . 77**

*А.С. Хаджимба*  
**Возможности лапароскопического доступа в лечении больных злокачественными опухолями яичников. . . . . 84**

**MAMMOLOGY**

**ORIGINAL REPORTS**

*V.I. Apanasevich, L.A. Kulyk, E.V. Roshchina, O.M. Zagrudinova, G.A. Shtitelman, V.S. Shevchuk*  
**Analysis of the diagnostic efficacy of digital mammography** .....10

*O.A. Beznos, D.A. Burov, V. Yu. Sel'chuk, I.K. Vorotnikov, V.V. Timoshenko, T.A. Grigor'eva, Ya.V. Vishnevskaya, N.N. Tupitsyn*  
**Interrelation of tumor infiltrating lymphocyte subpopulations with clinical and pathomorphological features of a breast cancer** .....13

*Yu.A. Belaya, N.A. Zakharova*  
**Review of the implementation seven-year screening program for early detection of breast cancer in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra** .....18

*S.M. Demidov, D.A. Demidov, M.A. Zafirova*  
**Long-term results of complete clinical and pathologic regression in patients with breast cancer** .....22

*A.G. Manikhas, R.N. Babeshkin, R.M. Paltuev, G.M. Manikhas*  
**The role of neoadjuvant chemotherapy of triple-negative breast cancer in St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary** .....26

*E.V. Artamonova*  
**Place of pegylated liposomal doxorubicin in the therapy of metastatic breast cancer** .....35

*E.N. Imyanitov*  
**Evolution of systemic treatment for hormone-sensitive breast cancer: from sequential use of single agents to the upfront administration of drug combinations** .....46

**GYNECOLOGY**

**DIAGNOSIS**

*O.G. Grigoruk, T.M. Cherdantseva, T.A. Moskvina, L.M. Bazulina, K.V. Shul'ts, A.F. Lazarev*  
**Evaluated possibility of adenocarcinoma diagnostics under the cytological method by the uterine cervix material** ..52

*E.V. Tarachkova, M.A. Shorikov, V.O. Panov, V.V. Kuznetsov, L.Sh. Usmanova, I.E. Tyurin*  
**Possibilities of multiparametric MRI in the differential diagnosis of histological types of cervical cancer in the preoperative period** .....60

*O.G. Grigoruk, E.E. Pupkova, L.M. Bazulina, A.F. Lazarev*  
**Serous ovarian carcinoma. Cytological and immunocytochemical and molecular genetic diagnostics** .....70

**TREATMENT**

*A.G. Kedrova, S.A. Levakov, M.D. Tsarenko*  
**Long-term results of treatment for benign cervical epithelial changes associated with human papillomavirus** .....77

*A.S. Khadjimba*  
**Possibilities of laparoscopic approach in the treatment of patients with ovarian malignancies** .....84

## Анализ диагностической эффективности цифровой маммографии

В.И. Апанасевич<sup>1-3</sup>, Л.А. Кулик<sup>1,2</sup>, Е.В. Рощина<sup>1</sup>, О.М. Загрудина<sup>4</sup>, Г.А. Штителман<sup>4</sup>, В.С. Шевчук<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ООО «Маммологический центр»; Россия, 690021, Владивосток, ул. Калинина, 18а;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи»;

Россия, 690000, Владивосток, ул. Уборевича, 30/37;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 690002, Владивосток, ул. Острякова, 2;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер»; Россия, 690105, Владивосток, ул. Русская, 59

Контакты: Владимир Иосифович Апанасевич oncolog222@gmail.com

В работе подвергнуты анализу рентгенологические находки, отнесенные рентгенологом к категориям BI-RADS 4 (68 пациенток) и 5 (38 пациенток) в зависимости от характера гистологического заключения. Цифровая маммография дает возможность за счет компьютерной обработки изображения получить более точную оценку патологического процесса в молочной железе, что позволяет улучшить диагностику раннего рака молочной железы. При анализе находок, отнесенных к категории BI-RADS 4, отмечен гораздо более высокий (до  $20,59 \pm 4,89\%$ ) уровень выявления рака молочной железы по сравнению с аналоговой маммографией. У пациенток с категорией BI-RADS 5 в  $97,37 \pm 6,16\%$  случаев был гистологически подтвержден рак молочной железы. Определяемый узел был ведущим рентгенологическим симптомом при категории BI-RADS 5 и отмечался у 26 пациенток ( $68,42 \pm 6,14\%$ ). Средние размеры узла составили  $2,12 \pm 0,19$  см, что соответствует категории T2.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, цифровая маммография

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-10-12

### Analysis of the diagnostic efficacy of digital mammography

V.I. Apanasevich<sup>1,2,3</sup>, L.A. Kulyk<sup>1,2</sup>, E.V. Roshchina<sup>1</sup>, O.M. Zagrudinova<sup>4</sup>, G.A. Shitelman<sup>4</sup>, V.S. Shevchuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> LLC "Breast Center"; 18a Kalinina St., Vladivostok, 690021, Russia;

<sup>2</sup> State autonomous healthcare institution "Regional Clinical Center for specialized types of medical care";

30/37 Uborevicha St., Vladivostok, 690000, Russia;

<sup>3</sup> Federal State Educational Institution of Higher Education «Pacific State Medical University» of Russian Ministry of Health;

2 Ostryakova St., Vladivostok, 690002, Russia;

<sup>4</sup> State budgetary healthcare institution "Primorsky Regional Oncological Center"; 59, Russkaya St., Vladivostok, 690105, Russia

In the paper we analyzed radiographic findings related by the radiologist to BI-RADS 4 (68 patients) and BI-RADS 5 (38 patients) depending on the nature of histologic findings. Digital mammography allows to perform a more accurate estimation of pathological process in the breast due to computer image processing. This can improve diagnosis of early breast cancer. In analyzing the findings referred to BI-RADS 4 we noted significantly much higher (up to  $20.59 \pm 4.89\%$ ) detection rate of breast cancer compared to analog mammography. Breast cancer was confirmed histologically in  $97.37 \pm 6.16\%$  of patients with BI-RADS 5. Definable node formation was the leading symptom in BI-RADS 5 cases and was observed in 26 patients ( $68.42 \pm 6.14\%$ ). An average node size was  $2.12 \pm 0.19$  cm, which corresponds to T2 category.

**Key words:** breast cancer, digital mammography

### Введение

По мнению экспертного сообщества, маммография является единственным объективным методом корректного скрининга рака молочной железы (РМЖ) [1]. Цифровая маммография, получившая интенсивное развитие в последние 2 десятилетия, сочетает в себе диагностическую ценность аналоговых предшественников и возможности цифровых технологий: изменение контраста изображения, увеличение, обработка изображения с использованием системы рас-

познавания образов, возможность архивирования и передачи изображения на расстоянии [2–4]. Кроме того, существенным фактором является отказ от приобретения реактивов для рентгеновской пленки и проявочной машины [5]. Использование системы формализованной оценки изображения BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) Американского сообщества радиологии (American College of Radiology) позволяет врачу-рентгенологу обеспечить правильную дальнейшую маршрутизацию боль-

ной [6]. Однако интерпретацию рентгенологических находок проводит врач, и на этом этапе не исключен человеческий фактор, который может привести к ошибкам как в пользу ложноположительного, так и ложноотрицательного диагноза РМЖ [7]. Объективный анализ ошибочных заключений крайне интересен в связи с тем, что позволяет определить ценность любого диагностического мероприятия.

### Материалы и методы

Ретроспективному анализу были подвергнуты данные о результатах цифровой маммографии, проведенной в ООО «Маммологический центр» (Владивосток) с 09.01.2015 по 30.12.2015 на цифровом маммографе SENOGRAPH-2000. Снимки выполняли в стандартных краниокаудальной и косой проекциях и описывали по общепринятой схеме. Все результаты маммографии и сонографии оценивали в соответствии с критериями BI-RADS. При установлении категории BI-RADS 4–5 пациенток направляли для цитологического или гистологического контроля с помощью тонкоигольной биопсии под контролем сонографии, core-биопсии или хирургического удаления образования.

Результаты исследования обработаны статистически: для признаков, флуктуирующих в соответствии с законом нормального распределения, определяли среднюю величину ( $M$ ), среднеквадратичное отклонение ( $\delta$ ), ошибку средней арифметической величины, относительные величины и их ошибки.

### Результаты

За 2015 г. цифровую маммографию в ООО «Маммологический центр» прошли 3502 женщины. В подавляющем большинстве случаев рентгенологическая картина описывалась как диффузный фиброаденоматоз или жировая инволюция с указанием степени или новообразования с доброкачественным характером и оценивалась по критерию BI-RADS как 1, 2 или 3. У 106 ( $3,03 \pm 0,29$  %) пациенток изменения в молочной железе по шкале BI-RADS попали под категорию 4 или 5.

У 68 женщин рентгенологические находки были оценены на 4 балла по шкале BI-RADS. Из них у 14 ( $20,59 \pm 4,89$  %) в дальнейшем был подтвержден РМЖ.

У 38 женщин рентгенологические находки при маммографии были оценены по системе BI-RADS на 5 баллов с вероятностью РМЖ 90–95 %; у 37 ( $97,37 \pm 6,16$  %) из них рак был подтвержден морфологически. Информацию о судьбе пациенток получали из канцер-регистра ГБУЗ ПКОД и путем опроса по телефону. Все женщины подписали информированное согласие на обработку персональных данных и возможность опроса по телефону. Из рентгенологических симптомов у 7 ( $18,42 \pm 6,23$  %) пациенток была отмечена

перестройка структуры молочной железы, у 26 ( $68,42 \pm 6,14$  %) – наличие узлового образования на маммограмме. Микрокальцинаты были обнаружены у 13 ( $34,21 \pm 6,16$  %) пациенток; сочетание узлового образования с микрокальцинатами – у 9 ( $23,68 \pm 6,83$  %). Размеры узлового образования колебались от 0,9 до 6,0 см, в среднем  $2,12 \pm 0,19$  см. У 3 ( $7,8 \pm 4,35$  %) женщин был отмечен мультицентрический рост РМЖ. Одна пациентка отказалась от дальнейшего обследования и лечения в онкологическом диспансере.

### Обсуждение

При анализе данных о качестве диагностики РМЖ в категории 4 по системе BI-RADS обращает на себя внимание довольно высокий (до  $20,59 \pm 4,89$  %) уровень послеоперационной диагностики злокачественных новообразований. Обычно этой категории должен соответствовать более низкий (до 10 %) уровень выявления РМЖ. Эти явно заниженные показатели можно объяснить попыткой «перекладывания» тяжести первого высказывания о злокачественном характере выявленного образования на другие диагностические службы. С другой стороны, цифровая маммография представляет врачу-рентгенологу возможность различать объекты, визуализация которых недоступна при аналоговой маммографии. Мелкие (менее 0,8–1,0 см) объекты требуют довольно упорных усилий в диагностическом процессе. Это связано прежде всего с тем, что критерии злокачественности, которые применяются в «классической» аналоговой маммографии, могут быть нечетко выражены в небольших новообразованиях. В принципе, эта позиция должна и может иметь место, так как категория 4 по системе BI-RADS однозначно должна подтверждаться морфологически.

При анализе качества диагностики у пациенток с категорией BI-RADS 5 обращает на себя внимание довольно высокий (до  $97,37 \pm 6,16$  %) уровень морфологического подтверждения диагноза РМЖ, что соответствует мировым нормативам. Определяемый узел был ведущим рентгенологическим симптомом и отмечался у 26 ( $68,42 \pm 6,14$  %) пациенток. Средние размеры узла составили  $2,12 \pm 0,19$  см, что соответствует категории T2. Сочетание узлового образования и сгруппированных микрокальцинатов безоговорочно относилось к категории BI-RADS 5, что вполне логично и оправданно. Необходимо отметить, что у 4 пациенток при первичном просмотре маммограмм узловое образование не определялось, однако при обработке изображения на компьютере оно было выявлено в проекции микрокальцинатов. Мультицентричность при рентгенологическом обследовании позволила сделать выбор у этих пациенток в пользу мастэктомии вместо радикальной резекции, хотя это обстоятельство и не повлияло на установление критерия T по системе TNM.

Сгруппированные микрокальцинаты без сочетания с узловым образованием были отмечены у 9 (34,21 ± 6,16 %) пациенток. Цифровая маммография давала возможность выявления кальцинатов на фоне «плотной» ткани молочной железы у 3 пациенток с помощью обработки изображения. Такой рентгенологический симптом, как перестройка структуры железы, был обнаружен у 7 (18,42 ± 6,23 %) пациенток. В основном этот симптом регистрировали при наличии неполного жирового замещения ткани молочной железы, когда определить непосредственно узел не представляется возможным.

### Заключение

Таким образом, цифровая маммография дает возможность за счет компьютерной обработки изображения получить более точную оценку патологического процесса в молочной железе, что позволяет улучшить диагностику раннего РМЖ и отнести выявленные находки к категории BI-RADS 5, которая была подтверждена в 97,37 ± 6,16 % анализируемых случаев. При анализе находок, отнесенных к категории BI-RADS 4, отмечен гораздо более высокий (до 20,59 ± 4,89 %) уровень выявления РМЖ по сравнению с аналоговой маммографией.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rouëss J., Sancho-Garnier H. Organized breast cancer screening. Bull Acad Natl Med 2014;198(2):369–86.
2. Kim W.H., Chang J.M., Moon H.G. et al. Comparison of the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and magnetic resonance imaging added to digital mammography in women with known breast cancers. Eur Radiol 2016;26(6):1556–64. DOI: 10.1007/s00330-015-3998-3.
3. Kovacs M.D., Reicher J.J., Grotts J.F. et al. Evaluation of lossy data compression in primary interpretation for full-field digital mammography. AJR Am J Roentgenol 2015;204(3):570–5. DOI: 10.2214/AJR.14.12912.
4. Preibsch H., Siegmann-Luz K.C. Digital breast tomosynthesis. Radiologe 2015;55(1):59–67. DOI: 10.1007/s00117-014-2753-0.
5. Nishikawa R.M., Schmidt R.A., Linver M.N. et al. Clinically missed cancer: how effectively can radiologists use computer-aided detection? AJR Am J Roentgenol 2012;198(3):708–16. DOI: 10.2214/AJR.11.6423.
6. BI-RADS – ultrasound. 2<sup>nd</sup> edn. In: Breast imaging reporting and data system atlas. 5<sup>th</sup> edn. Reston, VA: American College of Radiology, 2013.
7. Brodersen J., Siersma V.D. Long-term psychosocial consequences of false-positive screening mammography. Ann Fam Med 2013;11(2):106–15. DOI: 10.1370/afm.1466.

# Взаимосвязь субпопуляций интратуморальных лимфоцитов с клиническими и патоморфологическими особенностями рака молочной железы

О.А. Безнос<sup>1</sup>, Д.А. Буров<sup>2</sup>, В.Ю. Сельчук<sup>1, 2</sup>, И.К. Воротников<sup>2</sup>,

В.В. Тимошенко<sup>1</sup>, Т.А. Григорьева<sup>2</sup>, Я.В. Вишневецкая<sup>1</sup>, Н.Н. Тупицын<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473, Москва, ул. Дегагетская, 20, стр. 1

**Контакты:** Ольга Алексеевна Безнос beznos.olga@gmail.com

Уровни интратуморальных лимфоцитов имеют прямую взаимосвязь с клиническими, морфологическими и биологическими характеристиками опухоли. Уровни CD4<sup>+</sup> лимфоцитов нарастают по мере увеличения размера опухоли. Вместе с тем содержание интратуморальных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> лимфоцитов является максимальным при опухолях малого размера. При отсутствии метастазов рака молочной железы в регионарных лимфатических узлах отмечается более высокое содержание активированных (HLA-DR<sup>+</sup>) интратуморальных Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), что отражается на более высоких уровнях HLA-DR<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> лимфоцитов у больных с отсутствием метастазов в сравнении с теми, у которых метастазы обнаружены. При II и III степенях злокачественности рака молочной железы процент тумор-инфильтрирующих лимфоцитов был достоверно выше, чем при I степени. Содержание интратуморальных лимфоцитов, а также активированных Т-клеток (CD3) и Т-хелперов (CD4) выше при I стадии рака молочной железы в сравнении со II и III стадиями. Количество интратуморальных CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и CD8<sup>+</sup> клеток было достоверно более высоким при опухолях с низким уровнем Ki-67<sup>+</sup> пролиферирующих клеток. Достоверно более высокое содержание активированных Т-клеток и активированных CD4<sup>+</sup> лимфоцитов отмечено в HER-2/неу-отрицательных опухолях. При статусе HER-2/неу 2–3 балла наблюдается достоверно более высокое содержание CD4<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в сравнении с больными с отрицательным статусом. При инфильтративном протоковом раке выявлены достоверно более высокие уровни инфильтрации опухоли лимфоцитами, активированными Т-клетками и активированными Т-киллерами CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> в сравнении с инфильтративным дольковым раком. При люминальном А подтипе уровни инфильтрации опухоли лимфоцитами были в 5 раз более высокими, чем при люминальном В (10,5 и 2,2 % соответственно). Вместе с тем люминальный В подтип характеризовался достоверно более высокой инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами (81 и 70 %).

**Ключевые слова:** субпопуляции интратуморальных лимфоцитов, рак молочной железы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-13-17

## Interrelation of tumor infiltrating lymphocyte subpopulations with clinical and pathomorphological features of a breast cancer

O.A. Beznos<sup>1</sup>, D.A. Burov<sup>2</sup>, V.Yu. Sel'chuk<sup>1, 2</sup>, I.K. Vorotnikov<sup>2</sup>,

V.V. Timoshenko<sup>1</sup>, T.A. Grigor'eva<sup>2</sup>, Ya.V. Vishnevskaya<sup>1</sup>, N.N. Tupitsyn<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University, Ministry of Health of Russia; Build 1, 20 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Levels of intratumoral lymphocytes have direct interrelations with clinical, morphological and biological characteristics of tumor. Rates of CD4<sup>+</sup> lymphocytes rise in a process of increase of tumor size. At the same time, content of intratumoral CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> lymphocytes is maximal at small size tumors. In the absence of metastases of a breast cancer in the regional lymph nodes are noted a higher content of activated (HLA-DR<sup>+</sup>) intratumoral T-lymphocytes (CD3, CD4, CD8), which is represented in a higher levels of HLA-DR<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> lymphocytes in patients with a lack of metastasis in comparison with patients, who has metastasis. In case of II and III grade of breast cancer malignancy the percent of intratumoral lymphocytes is higher, in comparison to I grade malignancy. The rate of intratumoral lymphocytes as well as activated T-cells (CD3) and T-helpers (CD4) is higher in stage I of breast cancer, then in II–III stages. The number of intratumoral CD3<sup>+</sup> T-lymphocytes and CD8<sup>+</sup> cells is higher in tumors with low level of Ki-67<sup>+</sup> proliferated cells. Authentically higher content of activated T-cells and activated CD4<sup>+</sup> lymphocytes is noted in HER-2/neu-negative cases. Higher content of CD4<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> T-lymphocytes was noted in 2–3 scores of HER-2/neu than negative HER-2/neu status. At an infiltrative ductal cancer authentically higher levels of infiltration of a tumor are revealed by the lymphocytes, activated T-cells and activated T-killers CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>. Tumor infiltration levels in luminal A cancer are 5 times higher, then in luminal B (10,5 and 2,2 % correspondingly). At the same time, luminal B subtype is characterized by higher tumor infiltration of T-lymphocytes (81 and 70 %).

**Key words:** tumor infiltrating lymphocyte subpopulations, breast cancer

**Введение**

Исследования последних лет показали, что рост большинства злокачественных опухолей сопровождается значительными нарушениями различных звеньев иммунного ответа организма [1, 2].

Универсальным механизмом ускользания рака молочной железы (РМЖ) из-под контроля Т-клеточного иммунитета является антигенное упрощение опухоли, заключающееся в утрате экспрессии молекул HLA на мембране раковых клеток по мере прогрессии [3, 4].

Снижение уровня Т-клеточной инфильтрации опухоли имеет определенную связь с регионарным метастазированием или наличием микрометастазов. Доказано, что увеличение количества интратуморальных Т-киллеров является фактором благоприятного прогноза у больных РМЖ, преимущественно без регионарного метастазирования [5]. Работами Университета Калифорнии (США) доказано, что инфильтрация опухолевой ткани РМЖ цитотоксическими лимфоцитами (CD8<sup>+</sup>) является фактором благоприятного прогноза, а выраженная инфильтрация CD4<sup>+</sup> лимфоцитами и макрофагами, напротив, ухудшает прогноз [6, 7].

Прогностическая роль субпопуляционного состава интратуморальных лимфоцитов при РМЖ также достаточно хорошо известна. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина накоплен большой материал, указывающий на связь экспрессии этих молекул с уровнями Т-клеточной инфильтрации опухоли, что находит отражение в прогнозе ранних стадий РМЖ [8]. Однако точного соотношения Т-хелперного звена с экспрессией HLA-DR на раковых клетках, равно как и уровней цитотоксических (CD8) Т-лимфоцитов с экспрессией мономорфных детерминант HLA-I, не проводилось.

Современные возможности проточно-цитометрического анализа опухолевой ткани, количественной оценки экспрессии молекул HLA на опухолевых лимфоцитах и раковых клетках позволяют точно установить ассоциации активации Т-лимфоцитов с молекулами гистосовместимости. Проведение подобного анализа является ключом для интерпретации иммуногистохимических данных относительно клинической роли активации интратуморальных лимфоцитов при РМЖ.

**Материалы и методы**

Материалом для настоящей работы послужили данные клинического, морфологического и проточно-цитометрического исследования 58 больных РМЖ в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 2009 по 2013 г. Критерием отбора служил клинически, рентгенологически (маммографически) и морфологически верифицированный диагноз РМЖ. Возраст больных находился в пределах от 26 до 77 лет, медиана – 53 года. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса представлено в табл. 1.

**Таблица 1.** Распределение больных (n = 58) по стадиям опухолевого процесса

Стадия	Число больных	
	n	%
I (T1N0M0)	14	24,1
IIA (T1N1M0, T2N0M0)	25	43,1
IIIB (T2N1M0, T3N0M0)	10	17,2
IIIA (T2N2M0)	7	12,1
IIIB (T4N0M0)	2	3,5

В изучаемой группе больных преобладал инфильтрирующий протоковый рак – 42 (72,4 %) случая. Значительно реже выявляли инфильтрирующую дольковую аденокарциному – 8 (13,8 %) случаев. У 2 больных установлены редкие формы заболевания, у 6 – карцинома *in situ*.

При гистологическом исследовании у 35 (60,3 %) больных метастазов в регионарных лимфатических узлах не обнаружено (N0), в 23 (39,7 %) случаях идентифицированы метастазы в лимфатические узлы (N1–20; N2–3).

Больным проведено хирургическое вмешательство различного объема: радикальная резекция молочной железы – в 12 (20,7 %) случаях, радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц – в 46 (79,3 %).

При оценке рецепторного статуса в соответствии с классификацией подтипов РМЖ (St. Gallen, 2011) у 15 (25,9 %) больных установлен люминальный А подтип, у 42 (72,4 %) – люминальный В, у 1 (1,7 %) – базальноподобный (трижды негативный) рак.

Основными реактивами, применявшимися в проводимых исследованиях, были отечественные и зарубежные моноклональные антитела, перечисленные

**Таблица 2.** Моноклональные антитела, использованные в работе

Антигены опухолевых клеток
ErCam (CD326) – эпителиальный мембранный антиген
HLA-I – молекулы гистосовместимости I класса
HLA-II (HLA-DR) – молекулы гистосовместимости II класса
Антигены иммунокомпетентных клеток
CD45 – общелейкоцитарный антиген
CD3 – Т-клетки
CD8 – Т-киллеры
CD4 – Т-хелперы

в табл. 2. Использовали прямые конъюгаты представленных антител с флуорохромами – FITC, PE, PE-Cy5, ECD – производства фирмы Becton Dickinson (США) или Beckman Coulter (США).

Определение экспрессии молекул HLA на опухолевых клетках (EpCam<sup>+</sup>) выполняли методом 4-цветной проточной цитометрии на цитометре Epics-XL–MCL. Окраску проводили методом прямой иммунофлуоресценции с использованием антител, меченных флуорохромами. Количество иммунологически изучаемых проб составляло 5:

- 1-я проба: Syto16\_FITC/CD326\_PE/CD45\_ECD/CD3\_PC-5;
- 2-я проба: HLA-DR\_FITC/CD326\_PE/CD45\_ECD/CD3\_PC-5;
- 3-я проба: HLA-I\_FITC/CD326\_PE/CD45\_ECD/CD3\_PC-5;
- 4-я проба: HLA-DR\_FITC/CD8\_PE/CD45\_ECD/CD3\_PC-5;
- 5-я проба: CD4\_FITC/HLA-DR\_PE/CD45\_ECD/CD3\_PC-5.

Результаты анализировали с использованием программ WinMDI или FCS, версия 3.

Оценивали следующие иммунологические показатели интратуморальных лимфоцитов:

- общий уровень лимфоидной инфильтрации – число CD45<sup>+</sup> лимфоцитов по отношению к числу ядросодержащих клеток (Syto16<sup>+</sup>);
- процент зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) среди лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>);
- процент зрелых CD4<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов;
- процент зрелых Т-цитотоксических лимфоцитов CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>;
- соотношение CD4/CD8;
- процент активированных CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> клеток;
- процент активированных CD8<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> клеток;
- процент эпителиальных клеток EpCam<sup>+</sup>, экспрессирующих молекулы HLA-I и HLA-DR.

Данные историй болезни и всех исследований были занесены в специально созданную базу данных. Критериями учета признаков являлись их наличие и степень выраженности. Вычисление и сравнение достоверности различий средних величин (с использованием критерия Стьюдента, различий по таблицам сопряженности признаков с применением критерия  $\chi^2$ , а также коэффициента корреляции Пирсона) проводили с помощью пакета программ SPSS, версия 17. Достоверными считали различия с вероятностью не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных сравнивали содержание различных субпопуляций интратуморальных лимфоцитов с клиническими и патоморфологическими особенностями РМЖ.

У больных старшего возраста ( $\geq 50$  лет) средние уровни CD4<sup>+</sup> лимфоцитов были выше (48 % против 42 %), различия близки к достоверным ( $p = 0,054$ ).

Среднее содержание интратуморальных CD4<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> Т-клеток в опухолях более крупного размера (Т3–4) было достоверно более высоким, чем при опухолях меньшего размера (Т1–2), – 61,0 и 47,6 % соответственно ( $p = 0,041$ ). При сопоставлении опухолей Т1 с Т2–4 для содержания различных субпопуляций лимфоцитов сохраняется та же тенденция, что и при сопоставлении Т1–2 с Т3–4, – более выраженная пропорция CD4<sup>+</sup> Т-хелперов при более крупных опухолях (47 и 40 % соответственно;  $p = 0,006$ ). При опухолях малого размера отмечен достоверно более высокий процент интратуморальных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клеток (13,6 и 7,3 % соответственно;  $p = 0,038$ ).

Количество HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов при опухолях с отсутствием регионарных метастазов (N0) было более высоким в сравнении с опухолями, при которых имелись метастазы (N1–3), – 38 и 25 % соответственно ( $p = 0,038$ ). HLA-DR<sup>+</sup> лимфоциты являются достаточно широкой группой и включают В-клетки, активированные Т-клетки и активированные НК-клетки. Уровни всех субпопуляций активированных (HLA-DR<sup>+</sup>) Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) при отсутствии метастазов были повышены, что и нашло отражение в достоверных различиях по HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитам в целом.

При II и III степенях злокачественности процент опухолеинфильтрирующих лимфоцитов в опухолях был достоверно выше, чем при I степени, – 4,5 и 2 % соответственно ( $p = 0,041$ ). Пропорция зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), напротив, снижалась при нарастании степени злокачественности: при II и III – 76,7 %, при I – 89,4 % ( $p = 0,001$ ). Интересные данные получены по активированным CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> и по CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> клеткам: их количество при I степени злокачественности было достоверно более высоким ( $p = 0,000$ ). Однако, учитывая тот факт, что в группе сравнения больных с опухолями I степени злокачественности было всего 2 пациентки, потребуется дальнейшее накопление материала для подтверждения этих данных.

При сопоставлении III степени злокачественности с I и II степенями по уровням интратуморальных лимфоцитов подтверждено, что у больных с опухолями III степени злокачественности количество CD45<sup>+</sup>Syto-16<sup>+</sup> клеток было достоверно более высоким (7,7 и 3,2 % соответственно;  $p = 0,025$ ).

Содержание интратуморальных Т-клеток было выше при IA стадии РМЖ в сравнении с IB – III стадиями (84,7 и 75,7 % соответственно;  $p = 0,028$ ). Кроме того, при IA стадии отмечены более высокие уровни активированных Т-лимфоцитов и Т-хелперов (CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>) в сравнении с содержанием этих клеток при IB – III стадиях ( $p = 0,02$  и  $p = 0,04$  соответственно).

Те же тенденции отмечены при сопоставлении I и II–III стадий: более высокое содержание CD3<sup>+</sup> лимфоцитов и достоверно более высокое содержание CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клеток при I стадии. При сопоставлении IIВ – III стадий с более ранними оказалось, что при прогрессировании заболевания достоверно повышено количество Т-хелперных лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>) – 51 и 43 % соответственно ( $p = 0,016$ ). При этом количество CD25<sup>+</sup> субпопуляции этих клеток при I–IIА стадиях было также высоким ( $p = 0,055$ ). В сравнении с I и II стадиями III стадия РМЖ характеризуется дальнейшим нарастанием содержания Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>) (61 и 47 % соответственно;  $p = 0,01$ ) и CD8<sup>+</sup> клеток среди лимфоцитов (50,9 и 40 % соответственно;  $p = 0,049$ ). Последнее, по-видимому, обусловлено НК-клетками, так как пропорция CD8<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> клеток достоверно не увеличивается.

Количество интратуморальных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) было достоверно более высоким при опухолях с низким уровнем пролиферирующих клеток (83 и 71 % соответственно;  $p = 0,019$ ). Аналогично, содержание CD8<sup>+</sup> лимфоцитов было более высоким при низком уровне Ki-67<sup>+</sup> клеток (47,4 и 39 % соответственно;  $p = 0,018$ ).

При сравнении групп опухолей, различающихся по пролиферативному индексу (пороговый уровень Ki-67–15 %), выявлены достоверные различия по уровню CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), который был увеличен в группе с высоким пролиферативным индексом (45 и 49 % соответственно;  $p = 0,02$ ).

В рецептор-положительной группе (по рецепторам эстрогенов) отмечена достоверно более низкая инфильтрация опухоли лимфоцитами (2,5 и 7,9 % соответственно;  $p = 0,004$ ). Однако уровни Т-клеток (CD3) в данной группе были более высокими, различия близки к достоверным ( $p = 0,085$ ). В случаях, положительных по экспрессии рецепторов прогестерона, наблюдалась достоверно более низкая инфильтрация опухоли лимфоцитами – 2,6 % по сравнению с 6,8 %.

Нами установлено достоверно более высокое содержание активированных Т-клеток в HER-2/neu-отрицательных (0 баллов) опухолях (28 и 11 % соответственно;  $p = 0,014$ ). Это обусловлено популяцией

активированных CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, содержание которых при HER-2/neu-негативных опухолях вдвое выше, чем при HER-2/neu-позитивных (21 и 12 % соответственно;  $p = 0,014$ ). В группе пациенток со статусом HER-2/neu 2–3 балла отмечено достоверно более высокое содержание CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) в сравнении с больными с отрицательным статусом (0–1 балл) – 50 и 39 % соответственно ( $p = 0,041$ ). Отмечено также более высокое содержание CD8<sup>+</sup> лимфоцитов при отрицательном статусе по HER-2/neu (0–1 балл) – 42 и 29 % соответственно ( $p = 0,014$ ). Последнее обусловлено, по-видимому, НК-клетками, так как достоверного повышения CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> лимфоцитов не выявлено.

При количественной оценке содержания интратуморальных лимфоцитов в зависимости от гистологического типа РМЖ выявлены достоверные различия. При инфильтративном протоковом раке в сравнении с инфильтративным дольковым отмечены достоверно более высокие уровни инфильтрации опухоли лимфоцитами ( $p = 0,04$ ), активированными Т-клетками ( $p = 0,009$ ) и активированными Т-киллерами CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> ( $p = 0,038$ ).

Подтипы люминального РМЖ также достоверно различаются по уровням тумор-инфильтрирующих лимфоцитов и их субпопуляциям. Так, при люминальном А подтипе уровни инфильтрации опухоли лимфоцитами были в 5 раз более высокими, чем при люминальном В (10,5 и 2,2 % соответственно;  $p = 0,026$ ). Вместе с тем люминальный В подтип характеризовался достоверно более высокой инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами (81 и 70 % соответственно;  $p = 0,016$ ).

### Заключение

Уровни интратуморальных лимфоцитов имеют прямую взаимосвязь с клиническими, морфологическими и биологическими характеристиками опухоли. Как мы уже отмечали, уровни инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами и их субпопуляциями напрямую взаимосвязаны с экспрессией молекул HLA I и II классов на опухолевых клетках. Экспрессия молекул HLA-I и HLA-II на опухолевых клетках, таким образом, находит отражение в особенностях клинического течения РМЖ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Артамонова Е.В., Огнерубов Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Рак молочной железы: иммунологические факторы прогноза. Воронеж: Воронежский государственный университет, 2005. 240 с. [Artamonova E.V., Ognerubov N.A., Tupitsyn N.N. et al. Breast cancer: immunologic prognostic factors. Voronezh: Voronezh State University, 2005. 240 p. (In Russ.)].
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в 2009 году. М., 2010. 281 с. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant tumors in 2009. M., 2010. 281 p. (In Russ.)].
3. Aptsiauri N., Cabrera T., Mendez R. et al. Role of altered expression of HLA class I molecules in cancer progression. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:123–31.
4. Conha A., Cabrera T., Ruiz-Cabello F., Garrido F. Can the HLA phenotype be used as a prognostic factor in breast carcinomas? *Int J Cancer* 1991;6:146–54.
5. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике

и прогнозе рака молочной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 311 с. [Artamonova E.V. The role of immunophenotyping of cancer cells in the diagnosis and prognosis of breast cancer. Abstract of a thesis for the degree of doctor of medical sciences. M., 2003. 311 p. (In Russ.)].  
6. Chen J.J., Lin Y.C., Yao P.L. et al. Tumor-

associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol* 2005;23(5):953–64.  
7. DeNardo D.G., Barreto J.B., Andreu P. et al. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell* 2009;16(2):91–102.  
8. Артамонова Е.В. Роль иммунофеноти-

пирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы. *Иммунология гемопоеза* 2009;6(1):8–51. [Artamonova E.V. The role of immunophenotyping of cancer cells in the diagnosis and prognosis of breast cancer. *Immunologiya gemopoeza = H matopoesis Immunology* 2009;6(1):8–51. (In Russ.)].

## Семилетний обзор реализации скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре

Ю.А. Белая, Н.А. Захарова

БУ ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»;  
Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40;  
Окружной онкологический центр, БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница»;  
Россия, 628012, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, 40

Контакты: Юлия Алексеевна Белая belyashik86@mail.ru

Рак молочной железы является ведущей онкологической патологией и одной из основных причин смерти у женского населения. Возможность ранней диагностики вносит значительный вклад в снижение смертности от этого заболевания. Мы изучали частоту выявления рака молочной железы с 2002 по 2014 г. по возрастным группам:  $\geq 40$  лет, 40–49 лет,  $\geq 50$  лет. В рамках скрининга с 2007 по 2014 г. в регионе были обследованы 352 780 женщин, что составило около 95 % общего охвата скринингом, на каждый раунд (2 года) – 32 %. На дообследование после маммографии были направлены 9,4 % женщин. При первичном скрининге выявляемость рака молочной железы составила 2,8 на 1000 обследованных. Чувствительность теста для 1-го раунда составила 80 %.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, скрининг, маммография

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-18-21

### Review of the implementation seven-year screening program for early detection of breast cancer in the Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra

Yu.A. Belaya, N.A. Zakharova

Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40 Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia;  
District Cancer Center, Khanty-Mansiysk District Clinical Hospital; 40 Kalinina St., Khanty-Mansiysk, 628012, Russia

Breast cancer is the leading cancer pathology of the female population and one of the leading causes of death. The possibility of early diagnosis makes a significant contribution to the reduction in mortality from breast cancer. We studied the frequency of breast cancer from 2002 to 2014 by age groups. As part of the screening from 2007 to 2014, 352,780 women were surveyed in the region, which accounted for about 95 % of the total coverage of screening for each round (2 years) – 32 %. 9.4 % of the women surveyed were aimed at further examination. During the initial screening detection rate of breast cancer was 2.8 per 1,000 women surveyed. The sensitivity of the test for the first round was 80 %.

**Key words:** breast cancer, screening, mammography

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – самая частая опухоль у женщин, особенно старше 50 лет. Из 10 млн новых случаев злокачественных опухолей различных органов, выявляемых в мире, 10 % приходится на молочную железу. В Российской Федерации ежегодно выявляется около 50 тыс. новых случаев РМЖ [1, 2]. Основным фактором, способным улучшить результаты лечения и повысить выживаемость, является ранняя диагностика опухоли. Решение задачи раннего и своевременного обнаружения РМЖ является основной целью скрининговых программ. Маммография в целях скрининга выполняется для выявления изменений в молочной железе при отсутствии каких-либо клинических проявлений заболевания. Это единственный

метод скрининга, доказавший свою эффективность. За несколько десятилетий благодаря данному методу снижение смертности составило от 28 до 65 % [3–7]. Маммография является чувствительным (77–95 %), высокоспецифичным (94–97 %) методом обследования для большинства женщин. Маммографический скрининг способствует увеличению частоты обнаружения внутрипротоковой карциномы *in situ* [8]. Диагностика злокачественной опухоли на ранних стадиях является основной целью скрининговых программ, характеризуется хорошим прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости [4, 9, 10]. Одним из важных показателей программы является снижение смертности от РМЖ на 25–30 % с учетом постоянной реализации скрининга в течение 5–7 лет [11–14].

В Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) – Югре скрининговая программа по ранней диагностике РМЖ была разработана и утверждена приказом Департамента здравоохранения региона (№ 59 от 07.07.2007) на основании приказа Минздрава России от 15.03.2006 № 154 «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочных желез» [15].

### Материалы и методы

Для оценки скрининговой программы в ХМАО – Югре изучены заболеваемость и смертность от РМЖ на 100 000 женского населения в следующих возрастных группах:  $\geq 40$  лет, 40–49 лет,  $\geq 50$  лет. В исследование включены женщины с впервые выявленным РМЖ и умершие от данного заболевания в период с 2002 по 2014 г.

Статистический анализ показателей заболеваемости и смертности выполнен с помощью пакета программ Stata/MP.

Предложена стратегия для скрининговой программы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре:

- возраст обследуемых женщин – 40 лет и старше;
- скрининговый интервал – 2 года;
- метод обследования – маммография с 2 сторон, в 2 проекциях;
- заключение по маммограммам выполняется одним врачом-рентгенологом.

Для оценки качества скрининговой программы, проводимой на территории Югры в период с 2007 по 2014 г., были проанализированы следующие данные: охват скринингом женщин старше 40 лет, выявляемость РМЖ в общем и на ранних стадиях при скрининге, чувствительность маммографического исследования для 1-го раунда скрининга, количество повторных вызовов для дообследования.

### Результаты

В ХМАО – Югре в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями 1-е место занимает РМЖ (рис. 1).

При анализе результатов исследования отмечен рост заболеваемости РМЖ в Югре за период 2002–2014 гг. (рис. 2). Наблюдаемое абсолютное количество женщин с выявленным РМЖ не превышает аналогичный прогнозируемый показатель с момента внедрения скрининга. Это свидетельствует об отсутствии гипердиагностики при его реализации (рис. 3).

В возрастных группах женщин старше 50 лет и в целом старше 40 лет отмечено стабильное снижение показателя смертности в период с 2002 по 2014 г. ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). Статистический расчет прогнозируемого количества женщин, умерших от РМЖ, установил, что фактическая цифра в ХМАО с 2009 г. ниже ожидаемой. Это также доказывает снижение смертности от данной патологии (рис. 5).

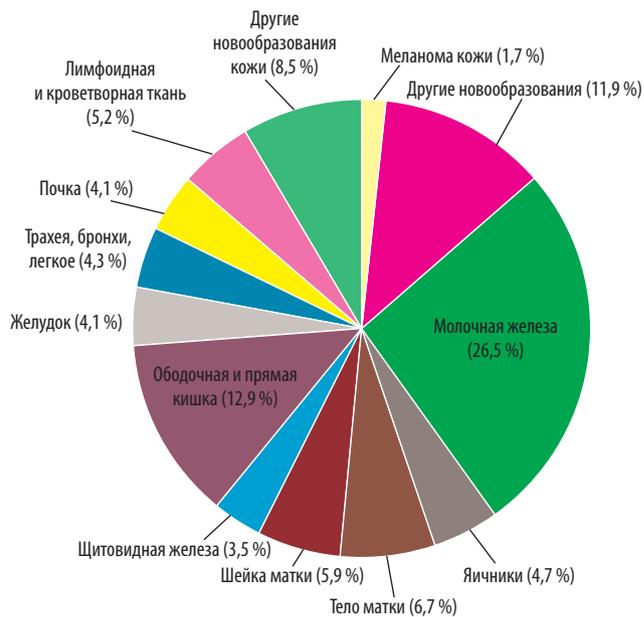


Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин в Югре (2014 г.)

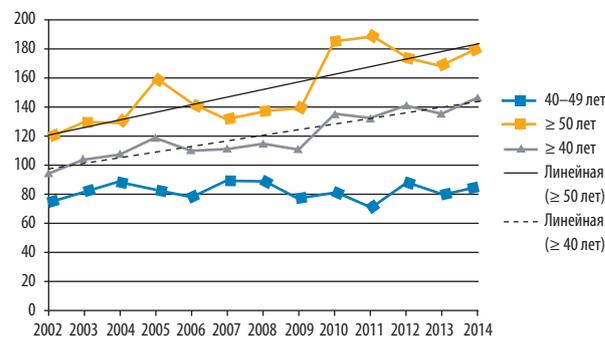


Рис. 2. Заболеваемость раком молочной железы среди женского населения Югры в 2002–2014 гг. (на 100 тыс. населения)

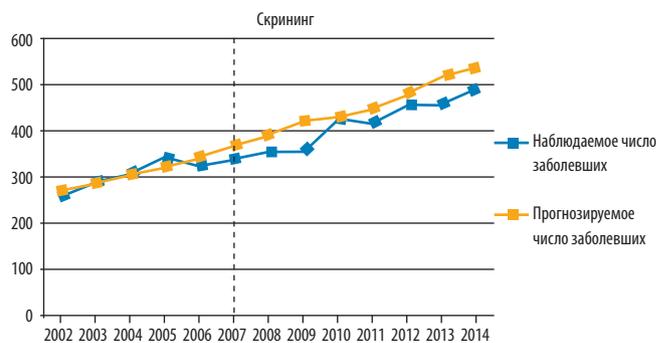


Рис. 3. Наблюдаемое и прогнозируемое число женщин с выявленным раком молочной железы в Югре в 2002–2014 гг.

Согласно годовым отчетам, представленным муниципальными образованиями Югры в окружной Департамент здравоохранения в 2007–2014 гг., 352 780 женщинам региона была выполнена профилактическая маммография, 278 836 – в 1-м раунде. Общий охват скринингом составил около 95 %, на каждый

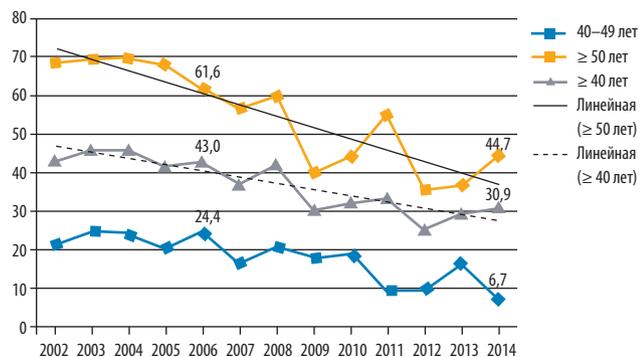


Рис. 4. Смертность от рака молочной железы среди женского населения Югры в 2002–2014 гг. (на 100 тыс. населения)

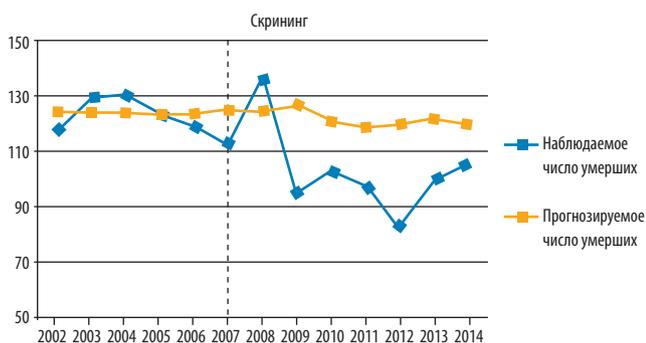


Рис. 5. Наблюдаемое и прогнозируемое число женщин, умерших от рака молочной железы, в Югре в 2002–2014 гг.



Рис. 6. Результаты скрининговой маммографии в 2007–2014 гг.

раунд (2 года) – 32 %. Чувствительность теста для 1-го раунда составила 80 %. РМЖ был выявлен у 985 женщин, при первичном скрининге выявляемость составила 2,8 на 1000 обследованных. На дообследование после маммографии были направлены 9,4 % женщин (рис. 6).

В рамках реализации программы скрининга получены данные об увеличении числа больных с I стадией РМЖ в группе женщин старше 40 лет в период 2002–2014 гг., наиболее значимым было увеличение доли женщин в возрастной группе старше 50 лет (рис. 7).

В рамках международного сотрудничества в Wolfson Institute of Preventive Medicine (Queen Mary University, London, UK) под руководством Стивена Даффи (Stephen W. Duffy) и Адама Брентналла (Adam R. Brentnall) в целях прогнозирования был проведен анализ

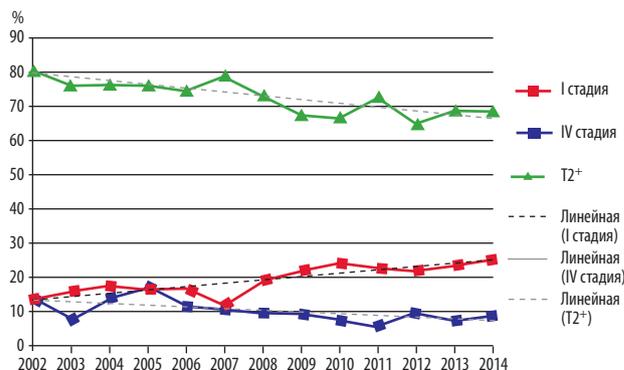


Рис. 7. Стадия и TNM-характеристики рака молочной железы, выявленного у женщин Югры в 2002–2014 гг.

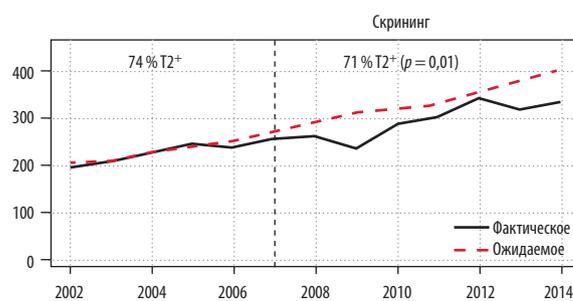


Рис. 8. Фактическое и ожидаемое абсолютное число впервые выявленных женщин с раком молочной железы более 20 мм

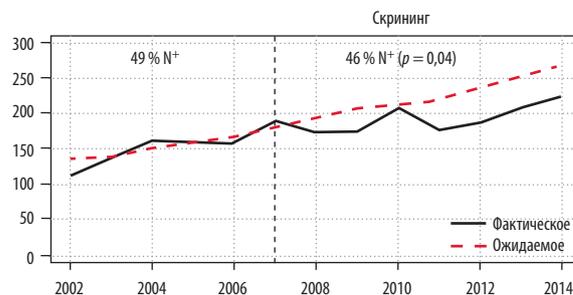


Рис. 9. Фактическое и ожидаемое абсолютное число впервые выявленных женщин с раком молочной железы в стадии N+

данных по смертности от РМЖ и патоморфологических характеристик выявленных злокачественных опухолей в период 2002–2014 гг.

В целом было отмечено, что в 2014 г. фактически абсолютное количество впервые выявленных женщин с РМЖ в стадии T2+ было на 16,4 % меньше прогнозируемого, в стадии N+ – на 15 % меньше в сравнении с ожидаемыми цифрами (рис. 8, 9).

**Выводы**

В период реализации программы маммографического скрининга в ХМАО – Югре с 2007 по 2014 г. профилактическим обследованием было охвачено в целом 95 % целевой группы населения. Показатель выявляемости РМЖ составил 2,8 на 1000 обследованных.

Основываясь на результатах классических рандомизированных исследований, мы можем прогнозировать в ближайшем будущем аналогичное снижение смертности от РМЖ. Данные за 2009–2014 гг. позволили спрогнозировать снижение смертности от РМЖ в ХМАО – Югре к 2016 г. на 13–15 %.

Улучшение ранней диагностики РМЖ в результате реализации маммографического скрининга в ХМАО – Югре позволяет ожидать снижение смертности от РМЖ среди женщин в возрасте старше 40 лет при условии обязательного увеличения охвата скринингом целевого населения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неинвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006. 349 с. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Kletsel' A.E. Non-invasive mammary gland tumors. Saint Petersburg, 2006. 349 p. (In Russ.).]
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 287 с. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Kletsel' A.E. Neoadjuvant and adjuvant treatment of the mammary gland cancer. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2008. 287 p. (In Russ.).]
3. Сдвижков А.М., Борисов В.И., Васильева И.Д., Евтягин В.В. Опыт проведения маммографического скрининга в Москве. Российский онкологический журнал 2009;(4):33–6. [Sdvizhkov A.M., Borisov V.I., Vasil'eva I.D., Evtyagin V.V. Mammographic screening experience in Moscow. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Oncological Journal 2009;(4):33–6. (In Russ.).]
4. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология 2011;(2):60–5. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Screening of the mammary gland cancer. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2011;(2):60–5. (In Russ.).]
5. Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Пак Д.Д. и др. Рак молочной железы – пятилетка (1994–1999) достижений. В сб.: Актуальные вопросы маммологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. Барнаул, 2001. С. 221–5. [Starinskiy V.V., Kovalev B.N., Pak D.D. et al. Mammary gland cancer – five years (1994–1999) of achievements. In: Actual mamology issues. Materials of the inter-regional scientific & practical conference. Barnaul, 2001. Pp. 221–5. (In Russ.).]
6. Хайленко В.А., Комова Д.В. Онкомаммология. М.: Медпресс-информ, 2015. С. 20–1. [Khaylenko V.A., Komova D.V. Oncomammology. Moscow: Medpress-inform, 2015. Pp. 20–1. (In Russ.).]
7. Чиссов В.И., Солодкин В.А., Пак Д.Д. и др. Скрининг рака молочной железы: история и перспективы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2013;(2):46–7. [Chissov V.I., Solodkin V.A., Pak D.D. et al. Screening of the mammary gland cancer: history and prospects. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2013;(2):46–7. (In Russ.).]
8. Ernster V. Increases in ductal carcinoma in situ in relation to mammography: a dilemma. NIH consensus development conference breast cancer screening for women ages 40–49. 1997. Pp. 147–51.
9. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. Практическая онкология 2002;(1):6–14. [Moiseenko V.M. “Natural history” of the mammary gland cancer growth. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2002;(1):6–14. (In Russ.).]
10. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. Под ред. В.Ф. Семиглазова. М.: Медпресс-информ, 2009. С. 172. [Semiglazov V.V., Topuzov E.E. Mammary gland cancer. Ed. by V.F. Semiglazov. Moscow: Medpress-inform, 2009. P. 172. (In Russ.).]
11. Семиглазов В.Ф. Скрининг на рак молочной железы: действенная мера спасения жизни. Медицинский вестник 2008;35:7–8. [Semiglazov V.F. Screening for the mammary gland cancer: effective life saving measure. Meditsinskiy vestnik = Medical Herald 2008;35:7–8. (In Russ.).]
12. Duffy S.W., Agbaje O., Tabar L. et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. Breast Cancer Res 2005;7(6):258–65.
13. Duffy S.W., Chen T.H.H., Yen A.M.F. et al. Methodological issues in the evaluation of service screening. Semin Breast Dis 2007;10:68–71.
14. Tabar L., Chen H.H., Fagerberg G. et al. Recent results from the Swedish Two-County Trial: the effects of age, histologic type, and mode of detection on the efficacy of breast cancer screening. J Natl Cancer Inst Monogr 1997;(22):43–7.
15. Захарова Н.А., Семиглазов В.Ф., Duffy S.W. Скрининг рака молочной железы: проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-медиа, 2011. С. 5; 65–6. [Zakharova N.A., Semiglazov V.F., Duffy S.W. Screening of the mammary gland cancer. Moscow: GEOTAR-media, 2011. Pp. 5; 65–6. (In Russ.).]

## Отдаленные результаты полной клинической и патоморфологической регрессии при раке молочной железы

С.М. Демидов<sup>1, 2</sup>, Д.А. Демидов<sup>1, 2</sup>, М.А. Зафирова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Муниципальное автономное учреждение «Городская клиническая больница № 40»;  
Россия, 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

Контакты: Денис Александрович Демидов p18193@gmail.com

В статье представлены результаты анализа отдаленных результатов лечения 162 пациенток, получавших неоадъювантную химиотерапию по поводу рака молочной железы на базе ГКБ № 40 г. Екатеринбурга. Установлено, что ER-отрицательный статус, трижды негативный подтип опухоли и отрицательный статус лимфатических узлов являются значимыми предикторными факторами развития полной регрессии опухоли. При изучении отдаленных результатов лечения выявлено, что отрицательный статус лимфатических узлов статистически достоверно предсказывает улучшение безрецидивной выживаемости, а оперативное лечение при достижении полного регресса опухоли не увеличивает время безрецидивной выживаемости.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, регрессия опухоли, предикторные факторы, безрецидивная выживаемость

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-22-25

### Long-term results of complete clinical and pathologic regression in patients with breast cancer

S.M. Demidov<sup>1, 2</sup>, D.A. Demidov<sup>1, 2</sup>, M.A. Zafirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Municipal autonomous institution "City Clinical Hospital No. 40"; 189 Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia;

<sup>2</sup> Federal State Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of Russia;  
3 Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia

The article presents the results of analysis of long-term treatment outcomes of 162 patients who received neoadjuvant chemotherapy for breast cancer based on City Clinical Hospital No. 40 of Ekaterinburg. ER-negative status, triple-negative subtype of tumor and lymph node negative status were found to be significant predictive factors of complete tumor regression. In studying long-term results of the treatment it was showed that negative status of lymph nodes significantly predicts improvement in relapse-free survival, while the surgical treatment does not increase relapse-free survival time in case of complete tumor regression.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, tumor regression, predictive factors, relapse-free survival

#### Введение

Неоадъювантная химиотерапия (ХТ), использовавшаяся первоначально при местно-распространенных формах рака молочной железы (РМЖ), все чаще применяется у больных с операбельными опухолями. Уменьшение размера первичной опухоли позволяет значимо увеличить частоту выполнения органосохраняющих хирургических вмешательств и при этом не приводит к ухудшению отдаленных результатов лечения по сравнению с использованием аналогичных режимов ХТ в адъювантном режиме. Это было подтверждено мета-анализом большого числа исследований [1, 2].

Еще в исследованиях 1980-х годов было продемонстрировано, что в тех случаях, когда удалось достичь полного патоморфологического регресса после нео-

адъювантной ХТ, наблюдалось существенное улучшение отдаленных результатов по сравнению с историческим контролем [3].

При этом амплитуда различий тем больше, чем более агрессивен и прогностически неблагоприятен подтип опухоли, при котором проводилось лечение [4].

Патоморфологический полный ответ часто используется в качестве суррогатной конечной точки для оценки эффективности неоадъювантной ХТ, также считается существенным прогностическим показателем долгосрочных клинических исходов, в том числе безрецидивной (БРВ) и общей выживаемости [5].

Следовательно, определение факторов, которые предсказывают патоморфологический регресс, имеют решающее значение в управлении РМЖ.

Ответ на неоадьювантную ХТ позволяет выполнить менее калечащую операцию на молочной железе и может уменьшить время проведения подмышечной лимфодиссекции. Полный патоморфологический регресс после неоадьювантной ХТ идентифицирует группу пациентов с более низким риском местно-регионарного рецидивирования, возможно не нуждающуюся в облучении грудной стенки и регионарной зоны лимфатических узлов (ЛУ).

Данные комбинированного анализа 2 исследований показали, что 10-летняя кумулятивная частота местно-регионарных рецидивов равнялась 12,3 % после мастэктомии (8,9 % местных и 3,4 % регионарных) и 10,3 % после органосохраняющих операций с лучевой терапией только на молочную железу (8,1 % местных и 2,2 % регионарных) [6].

В течение ряда лет ставится вопрос о возможности отказа от хирургического вмешательства у пациентов, достигающих полной клинической ремиссии с помощью неоадьювантной ХТ.

Достижение с помощью ХТ полной клинической ремиссии не означает патоморфологического регресса первичной опухоли и регионарных метастазов. Показатели полного патоморфологического регресса ранжируют от 23 до 80 % у больных с полной клинической ремиссией.

Клиническая оценка (пальпация), маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) неточно «предсказывают» полный морфологический регресс у 60–70 % больных. Поэтому необходимы дальнейшие клинические исследования в отношении целесообразности хирургического вмешательства у больных с полным клиническим регрессом опухоли, определяемым не только с помощью клинического метода, маммографии и УЗИ, но и магнитно-резонансной томографии [7–9].

**Цель исследования** — изучение отдаленных результатов лечения пациенток с полными клиническими и патоморфологическими резорбциями опухоли при РМЖ.

### Материалы и методы

В исследовании проанализированы результаты лечения 162 пациенток с I–III стадиями РМЖ, отказавшихся от радикального оперативного лечения. Все пациентки получали неоадьювантное лечение на базе ГКБ № 40 г. Екатеринбурга и Свердловского областного онкологического диспансера в период с 2010 по 2015 г. Средний возраст больных составил  $50,32 \pm 2,53$  года. Всем пациенткам проведены исследования, которые регламентированы стандартами диагностики РМЖ. Оценивали возраст на момент постановки диагноза, размер опухоли, степень дифференцировки, молекулярный подтип и пролиферативную активность опухоли, а также наличие метастазов в регионарных ЛУ.

Рецепторы эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER-2, Ki-67 и гистологическая степень злокачественности были использованы для классификации больных по подтипам РМЖ в соответствии с клинико-патоморфологическими критериями, рекомендованными панелью экспертов St. Gallen-2011–2013. Для микроскопической оценки степени и характера патоморфоза опухоли применяли классификацию Miller–Payne. Больные были ретроспективно разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли пациентки, у которых после проведения неоадьювантной ХТ был достигнут полный регресс опухоли, подтвержденный патоморфологическим исследованием; во 2-ю — пациентки с полным клиническим регрессом опухоли. Третью, контрольную группу составили пациентки с остаточной (резидуальной) опухолью после проведения курса ХТ ( $n = 100$ ). Полный патоморфологический регресс опухоли определялся как отсутствие инвазивного рака и рака *in situ* в молочной железе безотносительно вовлечения ЛУ. Полный клинический регресс опухоли был подтвержден данными осмотра и 3 исследований — цифровой маммографии, УЗИ и МРТ. После оперативного лечения все пациентки в соответствии со стандартами в зависимости от молекулярного подтипа опухоли получали гормонотерапию, таргетную терапию трастузумабом в адьювантном режиме. Пациентки, получавшие только гормонотерапию, были признаны несоответствующими требованиям включения.

Группы были сопоставимы по стадии, гистологической степени злокачественности и молекулярному подтипу опухоли (см. таблицу).

Схема ХТ была выбрана с учетом индивидуальной картины пациентов после консилиума врачей-химиотерапевтов отделения и лечащего врача-онколога на основании установленных стандартов.

В 1-й группе 18 больных получали комбинированный режим ХТ (антрациклины и таксаны), 32 — только антрациклиновый режим, 2 — режим CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил). Во 2-й группе 9 больных получали комбинированный антрациклино-таксановый режим ХТ, 1 — только антрациклиновый режим. У 52 больных 3-й группы был использован антрациклиновый режим ХТ, у 43 — антрациклино-таксановый, 5 больных получали только таксаны.

У 27 пациенток 2-й группы была выполнена радикальная резекция молочной железы, у 25 пациенток — мастэктомия. Объем оперативного лечения определялся желанием пациентки.

Началом исследования являлась дата получения данных гистологического исследования, концом исследования — дата последнего визита больной.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office и STATISTICA 13,0 фирмы StatSoft Inc. (США).

Распределение пациенток по стадиям, гистологической степени злокачественности, молекулярному подтипу опухоли

Показатель	Значение, n (%)		
	1-я группа (n = 52)	2-я группа (n = 10)	Контрольная группа (n = 100)
Стадия:			
• IA	8 (15,4)	4 (40)	7 (7)
• IIA	24 (46,2)	6 (60)	43 (43)
• IIB	11 (21,1)		30 (30)
• IIIA	9 (17,3)		20 (20)
Гистологическая степень злокачественности:			
• G <sub>2</sub>	25 (47,6)	4 (57,1)	28 (64,4)
• G <sub>3</sub>	27 (52,4)	3 (42,9)	15 (35,6)
Рецепторный статус:			
• ER/PR-положительные	29 (55,8)	6 (60)	32 (74,4)
• ER/PR-отрицательные	23 (44,2)	4 (40)	11 (25,6)
HER-2-neu:			
• гиперэкспрессия	27 (51,9)	6 (60)	20 (46,5)
• негативный	25 (48,1)	4 (40)	23 (53,5)

В ходе исследования использовали тесты Вилкоксона (для непрерывных переменных),  $\chi^2$  или точный критерий Фишера (для категориальных переменных) и анализ множественной регрессии для изучения предикторных факторов, потенциально связанных с патоморфологическим и клиническим полным регрессом опухоли. Для оценки выживаемости без болезни был использован метод Каплана–Майера с использованием F-критерия Кокса и логарифмического рангового критерия для сравнения выживаемости в группах.

### Результаты и обсуждение

Полный патоморфологический регресс опухоли был достигнут у 52 больных, у 10 больных был достигнут полный клинический регресс опухоли.

При проведении анализа множественной регрессии полный патоморфологический ответ был связан с ER-отрицательным статусом ( $p < 0,001$ ), трижды негативным подтипом ( $p < 0,0027$ ), отрицательным статусом ЛУ ( $p < 0,01$ ). Вероятность полного патоморфологического ответа значительно снизилась с увеличением опухолевого размера ( $p < 0,022$ ), эта связь была статистически значимой в трижды негативной и HER-2-позитивной подгруппе.

Средний период наблюдения больных 1-й группы составил 39,4 мес. За время наблюдения прогрессирование заболевания отмечено у 13 (23,0 %) пациенток. У 6 пациенток зарегистрировано появление метастазов в кости, у 1 – в печень, у 1 – в головной мозг, у 3 – локорегиональный рецидив, у 1 – метастазы в аксиллярные ЛУ, внутрикожные метастазы, метастазы в печень.

Средний период наблюдения пациенток 2-й группы составил 34,1 мес. Прогрессирование заболевания

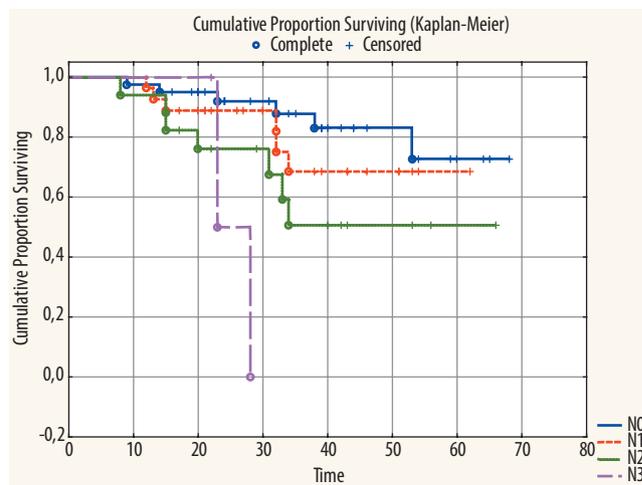


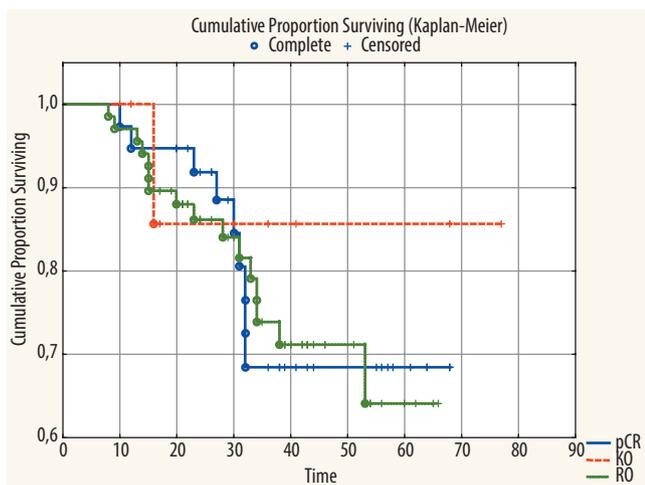
Рис. 1. Связь между статусом лимфатических узлов и безрецидивной выживаемостью

было отмечено у 1 пациентки – появление метастазов в ипсилатеральные аксиллярные ЛУ.

При проведении анализа отдаленных результатов в зависимости от типа патологического ответа была выявлена статистически достоверная связь между статусом ЛУ и БРВ ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Статистически значимого взаимодействия между молекулярным подтипом опухоли, гистологической степенью злокачественности и БРВ в группе полного морфологического и клинического ответа не выявлено. В то же время такая связь была выраженной в группе неoadъювантной ХТ с остаточной резидуальной опухолью ( $p < 0,04$ ).

Медиана времени без прогрессирования в группе полного патоморфологического ответа составила



**Рис. 2.** Безрецидивная выживаемость в группах полного патоморфологического ответа и полного клинического ответа. pCR — полный патоморфологический регресс опухоли, KO — полный клинический регресс опухоли, RO — остаточная резидуальная опухоль

30 мес, в группе полного клинического ответа — 32 мес ( $p = 0,05$ ) (рис. 2).

### Выводы

- ER-отрицательный статус, трижды негативный подтип опухоли и отрицательный статус ЛУ являются значимыми предикторными факторами развития полной регрессии опухоли.
- Вероятность полной регрессии опухоли снижается при размере опухоли  $> 5$  см у больных с трижды негативным и HER-2-neu-позитивным подтипами опухоли.
- Отрицательный статус ЛУ статистически достоверно предсказывает улучшение БРВ.
- Статистически значимого взаимодействия между молекулярным подтипом опухоли, гистологической степенью злокачественности и БРВ в группе полного морфологического и клинического регресса опухоли не выявлено.
- Оперативное лечение при достижении полного регресса опухоли не увеличивает время БРВ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019–27.
2. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J. P.A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188–94.
3. Feldman L.D., Hortobagyi G.N., Buzdar A.U. et al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986;46: 2578–81.
4. Cortazar P., Zhang L., Untch M. et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *The Lancet* 2014;384(9938):164–72.
5. Rastogi P., Anderson S.J., Bear H.D. et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778–85.
6. Mamounas E.P., Anderson S.J., Dignam J.J. et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *Clin Oncol* 2012;30: 3960–6.
7. Семиглазов В.Ф.. Предоперационное (неoadъювантное) лечение рака молочной железы. *Медицинский альманах* 2008;4: 68–70. [Semiglazov V.F. Preoperative (neoadjuvant) treatment of breast cancer. *Meditsinskiy almanah = Medical Almanac* 2008;4:68–70. (In Russ.).]
8. Литвяков Н.В., Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М. Связь безметастатической выживаемости больных раком молочной железы и вектора изменения экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли при проведении неoadъювантной химиотерапии. *Вопросы онкологии* 2013(3):334–40. [Litvyakov N.V., Garbukov E.Yu., Slonimskaya E.M. Association of metastasis-free survival in patients with breast cancer and changes in expression vector of multidrug resistance gene in tumors during neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2013(3):334–40. (In Russ.).]
9. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. Неoadъювантное лечение рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2014;(2):30–6. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Female reproductive system tumors* 2014;(2):30–6. (In Russ.).]

## Место неoadъювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере

А.Г. Манихас<sup>1, 2</sup>, Р.Н. Бабешкин<sup>1, 2</sup>, Р.М. Палтуев<sup>3</sup>, Г.М. Манихас<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии ФПО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 68;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, 56;

<sup>3</sup>Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоммаммологов»; Россия, 198255, Санкт-Петербург, Проспект Ветеранов, 56

Контакты: Роман Николаевич Бабешкин babeshkin\_roman@mail.ru

**Введение.** Трижды негативный рак молочной железы (РМЖ) — крайне агрессивная форма злокачественных опухолей молочной железы с высоким уровнем метастазирования, частым возникновением рецидивов и низкой выживаемостью по сравнению с другими подтипами РМЖ.

**Цель исследования** — разработка и внедрение в клиническую практику ГКОД оптимизированной тактики лечения больных трижды негативным РМЖ.

**Материалы и методы.** В исследование была включена 201 пациентка (21–90 лет, средний возраст 52 года), проходившая лечение в первом отделении Санкт-Петербургского ГКОД в период с 2005 по 2011 г. У всех пациенток до начала лечения был верифицирован инвазивный РМЖ IA–IIIC стадии с тройным негативным фенотипом по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования опухолевого материала. В качестве неoadъювантного режима проводилась стандартная химиотерапия по схемам FAC, CMF и таксансодержащей схеме. Степень лечебного патоморфоза оценивали согласно классификации Miller–Payne (2003), которая была разработана с учетом показателей общей выживаемости пациенток в зависимости от степени патоморфологической регрессии опухоли.

**Результаты.** Проведена оценка 3-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от степени достижения патоморфологического регресса и степени гистологической злокачественности. Прослеживается четкая зависимость 3-летней БРВ от степени гистологической дифференцировки опухоли. Прослежена обратная корреляция высокой степени гистологической злокачественности с коротким безрецидивным периодом. Заболевание прогрессировало у больных, имеющих высокую степень гистологической злокачественности.

**Заключение.** Наибольшей эффективности удалось достичь у пациенток, получающих химиотерапевтическое лечение с добавлением таксанов. Пациенткам, имеющим высокую степень гистологической злокачественности, целесообразно назначение таксансодержащих режимов химиотерапии.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы, неoadъювантное лечение, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, таксаны

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-2-26-34

### The role of neoadjuvant chemotherapy of triple-negative breast cancer in St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary

A.G. Manikhas<sup>1, 2</sup>, R.N. Babeshkin<sup>1, 2</sup>, R.M. Paltuev<sup>3</sup>, G.M. Manikhas<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Department of Oncology at the Faculty of Postgraduate Education of the First St. Petersburg Academician State Medical University named after I.P. Pavlov; 68 Lva Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia;

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution “St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary”; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg, 198255, Russia;

<sup>3</sup> All Russian public organization “Russian society of oncomammologists”; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg, 198255, Russia

**Introduction.** Triple-negative breast cancer (BC) is very aggressive form of breast malignancies with high levels of dissemination, frequent recurrence and poor survival rate, as compared to other breast cancer subtypes.

**Aim of the study** — development and introduction of optimized treatment strategy of patients with triple-negative breast cancer into the clinical practice of City Clinical Oncological Dispensary.

**Materials and methods.** The study included 201 patients (21–90 years, mean age 52 years) who were treated in the first department of St. Petersburg City Clinical Oncological Dispensary from 2005 to 2011. Stage IA–IIIC invasive breast cancer with triple-negative phenotype according to immunohistochemical study of the tumor material was verified in all the patients before beginning of the treatment. Standard

chemotherapy by FAC, CMF and taxane-containing regimen was used as neoadjuvant chemotherapy. The degree of therapeutic pathomorphism was evaluated according to Miller-Payne (2003) classification, which was designed taking into account an overall survival rate of patients, depending on the degree of pathologic tumor regression.

**Results.** We performed evaluation of 3-year relapse-free survival, depending on the degree of pathomorphological regression and histological degree of malignancy. There is a clear dependence of the 3-year relapse-free survival on the degree of histological differentiation of the tumor. We noted an inverse correlation between high degree of histological malignancy with a short relapse-free period. The disease progressed in patients who have a high degree of histological malignancy.

**Conclusion.** The highest efficiency was achieved in patients receiving chemotherapy with the addition of taxanes. It is advantageous to include taxane-containing chemotherapy regimens in the treatment of patients with a high degree of histological malignancy.

**Key words:** breast cancer, triple-negative breast cancer, neoadjuvant treatment, relapse-free survival, overall survival, taxanes

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее изученных и вместе с тем одним из самых неоднородных по молекулярно-биологическим критериям заболеваний [1–3]. На сегодняшний день найдено большое количество прогностических факторов, помогающих специалистам в разработке алгоритмов лечения этого гетерогенного заболевания с учетом различной агрессивности опухоли, но говорить о конкретных успехах было бы преждевременно [4–6].

Трижды негативный РМЖ характеризуется низкой экспрессией генов, связанных с гормональными рецепторами, и генов HER-2/neu [7–10]. Это крайне агрессивная форма рака с высоким риском рецидивирования, быстрым метастазированием и низкой выживаемостью по сравнению с другими молекулярно-биологическими подтипами РМЖ [11–20].

**Цель исследования** – разработка и внедрение в клиническую практику ГКОД оптимизированной тактики лечения больных трижды негативным РМЖ.

### Материалы и методы

На базе первого хирургического (маммологического) отделения Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера (ГКОД) проведена работа по изучению и анализу эффективности ранее проведенного неoadъювантного лечения и оптимизации подходов лекарственной терапии больных трижды негативным РМЖ.

Для осуществления поставленной цели в исследовании была включена 201 пациентка (21–90 лет, средний возраст 52 года), проходившая лечение в первом отделении Санкт-Петербургского ГКОД в период с 2005 по 2011 г.

У всех пациенток до начала лечения был верифицирован инвазивный РМЖ I–III стадии с тройным негативным фенотипом по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования опухолевого материала [21]. Верификация осуществлялась с помощью трепан-биопсии (core biopsy), обычно использовался многозарядный биопсийный пистолет Magnum с автоматическими биопсийными гильотинными иглами 14–16G для трепан-биопсии (Vard, США). Реже использовали полуавтоматические гильотинные иглы

с интегрированным ручным пружинным механизмом 14–16G (Bloodline, Италия). При невозможности выполнения трепан-биопсии под контролем «глаза» верификация осуществлялась с помощью стереотаксической биопсии на аппарате «Маммотест». Все биопсии проводили под местной анестезией. ИГХ-исследование выполняли только в случаях гистологически подтвержденного инфильтрирующего РМЖ.

ИГХ-исследование выполняли в патоморфологической лаборатории ГКОД. Экспрессию HER-2 оценивали согласно критериям DakoHercep Test. Экспрессию эстрогеновых и прогестероновых рецепторов оценивали полуколичественно при помощи системы гистосчета [22–24].

В упомянутом отделении химиотерапию (ХТ) больным трижды негативным РМЖ проводили по следующим схемам: CMF (циклофосфамид + метотрексат + фторурацил), FAC (циклофосфамид + доксорубин + фторурацил)/FEC (циклофосфамид + эпирубицин + фторурацил), таксансодержащие режимы (Т, ТС, АТ, ТАС – доцетаксел, доцетаксел + циклофосфамид, доксорубин + доцетаксел, доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид), а в качестве хирургического лечения выполняли радикальную мастэктомию по Madden, либо радикальную секторальную резекцию молочной железы. Для всех выбранных групп была оценена безрецидивная (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) с минимальным временем наблюдения 36 мес.

Статистический анализ исследуемого материала выполнен с использованием международной статистической программы SPSS20.0, различия считались достоверными при  $p < 0,05$  (табл. 1) [25].

Как видно из представленных данных, в исследовании вошли женщины в возрасте от 18 до 90 лет (средний возраст  $52,0 \pm 0,8$  года). Сформированные нами группы по возрасту, соматическому статусу, стадии процесса и морфологическим характеристикам опухоли оказались сопоставимы. В представленных группах пациентки имели гистологически и иммуногистохимически подтвержденный трижды негативный РМЖ, преимущественно IV–III стадии, в большинстве случаев являющийся инфильтрирующим протоковым раком (схема CMF – 61,3 %, FAC – 55,3 %, таксаны – 68,4 %) III сте-

Таблица 1. Основные характеристики больных, получивших неoadъювантное лечение

Показатель	Число пациенток						
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксансодержащие режимы (n = 92)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Возраст, лет</b>							
18-44	2	4,5	18	27,7	40	43,5	
45-59	6	13,6	36	55,4	51	55,5	
60-74	22	50	6	9,2	1	1,1	
75-90	14	31,8	5	7,7	0	0	
<b>Соматический статус по шкале ECOG</b>							
0	36	81,8	52	80	81	88	
1	8	18,8	13	20	11	12	
2	0	0	0	0	0	0	
3	0	0	0	0	0	0	
<b>Стадия</b>							
IIA	T1N1M0	2	4,5	3	4,6	1	1,1
	T2N0M0	2	4,5	5	7,7	3	3,2
IIB	T2N1M0	4	9	8	12,3	11	12
	T3N0M0	6	13,6	9	13,6	15	16,3
IIIA	T1N2M0	12	9	11	17	18	19,5
	T2N2M0	8	18,2	13	20	22	24
	T3N1-2M0	4	27,3	11	17	18	19,5
IIIB	T4N0-2M0	5	11,4	3	4,6	2	2,2
IIIC	T <sub>любая</sub> N3M0	1	2,3	2	3	2	2,2
<b>Степень гистологической злокачественности</b>							
G <sub>1</sub> (n = 20)	2	4,5	6	9,2	12	13	
G <sub>2</sub> (n = 47)	13	29,5	15	23	19	20,7	
G <sub>3</sub> (n = 134)	29	66	44	67,7	61	66,3	
<b>Морфологическая характеристика</b>							
Неспециализированный тип (протоковый рак) (n = 126)	27	61,3	36	55,3	63	68,4	
Дольковый рак (n = 60)	14	31,8	24	37	22	24	
Смешанный (сочетание долькового с протоковым) и др., в том числе метапластический, муцинозный рак (n = 15)	3	6,8	5	7,7	7	7,6	

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от количества циклов химиотерапии в неoadьювантном режиме

Количество циклов химиотерапии	Число пациенток					
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксансодержащие режимы (n = 92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	3	4,7	17	18,5
3	4	9,1	7	10,8	25	27,2
4	8	18,2	32	49,3	36	40
5	5	11,4	8	12,3	6	6,5
6	14	31,9	6	9,2	8	8,7
7	3	6,9	5	7,7	0	0
8	10	22,8	4	6,1	0	0
Среднее количество циклов химиотерапии на группу	5,8		4,4		3,6	

Таблица 3. Оценка частоты и полноты достигнутого лечебного эффекта после неoadьювантной химиотерапии

Количество циклов химиотерапии	Число пациенток					
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксансодержащие режимы (n = 92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Полный регресс	2	4,5	4	6,5	40	43,4
Частичный регресс	7	16	29	44,6	28	30,4
Стабилизация	27	61,3	23	35,3	18	19,5
Общий ответ	36	81,8	61	93,8	86	93,5
Прогрессирование	8	18	9	13,8	6	6,5
Всего	44	100	65	100	92	100

пени гистологической злокачественности (схема CMF – 66,0 %, FAC – 67,7 %, таксаны – 66,3 %).

В качестве неoadьювантного режима проводилась стандартная ХТ по схемам FAC, CMF и таксансодержащим схемам (табл. 2).

### Результаты и обсуждение

На основе полученных данных произведен расчет среднего количества курсов ХТ в каждой группе. Для группы пациенток, пролеченных в неoadьювант-

ном режиме по схеме CMF, средняя длительность составила 5,8 цикла, для схемы FAC – 4,4 цикла и для таксансодержащих режимов – 3,6 цикла. Как видно из таблицы, некоторые больные получили 2–3 цикла ХТ, это связано с плохой переносимостью химиопрепаратов или возникновением каких-либо побочных эффектов, не позволяющих продолжить лечение.

В нашей работе была оценена частота и полнота достигнутого лечебного эффекта после неoadьювантной ХТ (табл. 3).

Степень лечебного патоморфоза оценивали согласно классификации Miller – Payne (2003), которая была разработана с учетом показателей ОВ пациенток в зависимости от степени патоморфологической регрессии опухоли, учитывающей при этом состояние лимфатических узлов, в соответствии с которой патоморфоз представлен 5 степенями [26]:

I – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа;

II – незначительное уменьшение клеточности (30 % опухоли);

III – сокращение числа опухолевых клеток от 30 до 90 %;

IV – выраженное исчезновение инвазивных клеток. Определяются лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток (> 90 % клеточных потерь);

V (pCR) – опухолевые клетки в секционных срезах из места расположения первичной опухоли не определяются.

В табл. 3 наглядно отображается преимущество схем, содержащих препараты таксанового ряда, в частоте наступления полного патоморфологического регресса (93,5 %). Особо подчеркнем, что большинство (более 80 %) пациенток ответили на лекарственное лечение вне зависимости от выбранной схемы, для химиотерапевтического лечения по схеме FAC достижение общего ответа было получено в 93,8 % случаев, для CMF – 81,8 %.

В нашей работе было оценено общее число больных, у которых выявлено прогрессирование после неoadъювантной ХТ в зависимости от степени гистологической злокачественности (G). Степень злокачественности опухоли оценивалась по Ellison – Elston: G<sub>1</sub> степень злокачественности – низкая, G<sub>2</sub> степень злокачественности промежуточная – умеренная, G<sub>3</sub> степень злокачественности – высокая [27, 28] (табл. 4).

В зависимости от подсчета баллов определялась степень злокачественности опухоли (G): 3–5 баллов – G<sub>1</sub>, 6–7 баллов – G<sub>2</sub>, 8–9 баллов – G<sub>3</sub>.

Таблица 4. Шкала оценки Ellison Elston

Признак	Баллы	
Тубулярное строение (формирование опухолевых желез)	большое количество (> 75 %)	1
	умеренное (10–75 %)	2
	мало или ни одного (< 10 %)	3
Ядерный полиморфизм:	слабовыраженный полиморфизм клеток	1
	средневыраженный полиморфизм клеток	2
	выраженный полиморфизм клеток	3
Подсчет митозов (зависит от микроскопа (NikonLabophot)):	0–5 митозов	1
	6–10 митозов	2
	>11 митозов	3

Применительно к степени гистологической злокачественности нами проведена оценка времени до прогрессирования в период проведения химиотерапевтического лечения (табл. 5).

Как видно из табл. 5, прогрессирование наблюдали в группе больных с неблагоприятным типом опухоли по гистологическим параметрам G<sub>3</sub> (схема CMF – 50 %, FAC – 44,5 %, таксаны – 66,7 %). Обращает на себя внимание тот факт, что прогрессирование заболевания наступало раньше у пациенток, получавших химиотерапевтическое лечение по схеме CMF (50 %).

Основными показателями эффективности неoadъювантной ХТ является достижение полного патоморфологического регресса (табл. 6).

Как видно из табл. 6, большинство полных патоморфологических регрессов было достигнуто у пациенток, имеющих I и II степени гистологической злокачественности. Наилучших результатов удалось достичь у пациенток, получающих таксаносодержащие режимы. У больных, имеющих III степень гистологической злокачественности (G<sub>3</sub>), получивших химиотерапевтическое лечение по схе-

Таблица 5. Распределение больных с выявленным во время лечения прогрессированием в зависимости от степени гистологической злокачественности

Степень злокачественности	Число пациенток							
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксаносодержащие режимы (n = 92)		Всего (n = 201)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
G <sub>1</sub> (n = 20)	1	12,5	2	22,3	0	0	3	1,5
G <sub>2</sub> (n = 47)	3	37,5	3	33,4	2	33,4	8	3,9
G <sub>3</sub> (n = 134)	4	50	4	44,5	4	66,7	12	5,9
Всего (n = 201)	8	18,1	9	13,8	6	6,5	23	11,4

Таблица 6. Распределение больных, у которых был достигнут полный патоморфологический регресс после неoadъювантной химиотерапии

Степень злокачественности	Число пациенток							
	CMF (n = 44)		FAC (n = 65)		Таксансодержащие режимы (n = 92)		Всего (n = 201)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
G <sub>1</sub> (n = 20)	1	2,2	3	4,6	12	13	16	7,9
G <sub>2</sub> (n = 47)	1	2,2	1	1,5	20	21,7	22	11
G <sub>3</sub> (n = 134)	0	0	0	0	8	8,7	8	3,9
Всего (n = 201)	2	0,1	4	2	40	20	46	22,9

Таблица 7. Распределение пациенток, у которых достигнут полный патоморфологический регресс, в зависимости от вида хирургического лечения (n = 46)

Число пациенток			
Радикальная мастэктомия		Органосохраняющая операция	
Абс.	%	Абс.	%
35	76,1	11	23,9

мам CMF и FAC, полного патоморфологического регресса достичь не удалось.

Еще одним важным критерием эффективности проведенной неoadъювантной химиотерапии является повышение количества выполненных органосохраняющих операций, обусловленное значительным уменьшением объема опухоли (табл. 7).

Из табл. 7 видно, что большинству (76,1 %) пациенток была выполнена радикальная мастэктомия. Наш выбор в пользу большего радикализма был обусловлен относительно большим риском локальных рецидивов

после органосохраняющего лечения у данной категории пациенток, что подтверждено данными некоторых авторов (С.М. Perou, 2011). Данная особенность объясняется более частыми явлениями мультицентричного роста опухоли у пациенток с трижды негативным РМЖ (К.Р. Bauer et al., 2007) [29–31]. Необходимо отметить, что всем остальным пациенткам, у которых не был достигнут полный патоморфологический регресс (n = 155), также была выполнена радикальная мастэктомия.

В нашей работе была проведена оценка 3-летней БРВ в зависимости от степени достижения патоморфологического регресса и степени гистологической злокачественности (табл. 8, рис. 1).

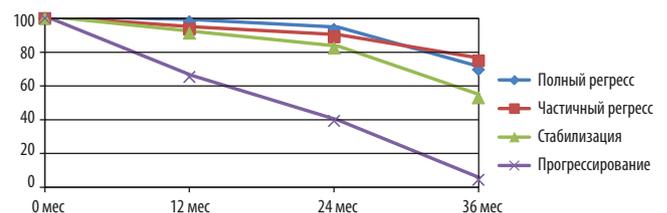


Рис. 1. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости больных трижды негативным раком молочной железы в зависимости от степени патоморфологического регресса, %

Таблица 8. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных трижды негативным раком молочной железы в зависимости от степени патоморфологического регресса

Период	Полный регресс (n = 46)		Частичный регресс (n = 64)		Стабилизация (n = 68)		Прогрессирование (n = 23)		Всего (n = 201)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
12 мес	0	0	4	6,2	6	8,8	8	34,7	18	8,9
24 мес	3	6,5	7	10,9	12	17,6	14	60,8	36	17,9
36 мес	14	30,4	16	25	20	47	1	4,3	51	25,3
Итого	17	36,9	27	42,1	38	55,8	23	100	105	52,2

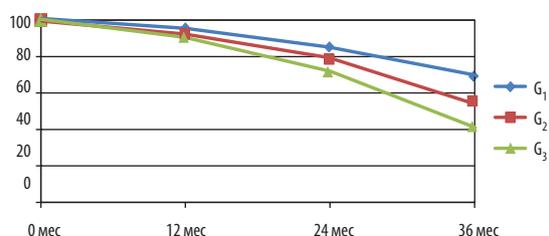
**Таблица 9.** Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных трижды негативным раком молочной железы в зависимости от степени гистологической злокачественности после проведения неoadъювантной химиотерапии в неoadъювантном режиме

Степень злокачественности	Число пациенток							
	G <sub>1</sub> (n = 20)		G <sub>2</sub> (n = 47)		G <sub>3</sub> (n = 134)		Всего (n = 201)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
12 мес	1	5	4	8,5	13	9,7	18	8,9
24 мес	2	10	7	14,9	27	20,1	36	17,9
36 мес	3	15	10	21,3	38	28,3	51	25,3
Итого	6	30	21	44,6	78	58,2	105	52,2

Как показывают данные табл. 8, все пациентки, рефрактерные к проведенному неoadъювантному лечению (100 %), имели рецидив заболевания в течение отследленного 3-летнего периода. Обращает на себя внимание тот факт, что в случаях выявленного полного патоморфологического регресса опухоли после проведения неoadъювантной химиотерапии прогрессирование заболевания возникало в течение первых 3 лет в 30 % случаев.

Показатели 3-летней БРВ больных трижды негативным РМЖ в зависимости от степени гистологической злокачественности выглядели следующим образом (табл. 9, рис. 2).

В представленных данных прослеживается четкая зависимость 3-летней БРВ от степени гистологической дифференцировки опухоли. На рисунке прослежена обратная корреляция высокой степени гистологической злокачественности с коротким безрецидивным периодом. Отчетливо показано, что заболевание прогрессировало у больных, имеющих высокую степень гистологической злокачест-



**Рис. 2.** Показатели 3-летней безрецидивной выживаемости в исследуемых группах пациенток, получавших неoadъювантную химиотерапию, %

венности. Для G<sub>3</sub> БРВ составила 58,2 %, G<sub>2</sub> – 44,6 % и для G<sub>1</sub> – 30 %.

Показатель 3-летней ОВ больных трижды негативным РМЖ безотносительно к степени гистологической злокачественности составил 31,8 % (табл. 10, рис. 3).

Согласно полученным нами данным 3-летняя ОВ в группе пациенток с G<sub>1</sub> была продемонстрирована лучшей выживаемостью – 85 %. В группе больных с G<sub>2</sub>

**Таблица 10.** Трехлетняя общая выживаемость больных трижды негативным раком молочной железы, получавших лечение в неoadъювантном режиме, в зависимости от степени гистологической злокачественности

Период	Число пациенток							
	G <sub>1</sub> (n = 20)		G <sub>2</sub> (n = 47)		G <sub>3</sub> (n = 134)		Всего (n = 201)	
	(n = 201)	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
12 мес	0	0	1	2,1	3	2,2	4	2
24 мес	1	5	4	8,5	16	11,9	21	10,4
36 мес	2	10	6	12,7	31	23,1	39	19,4
Итого	3	15	11	23,4	50	37,3	64	31,8

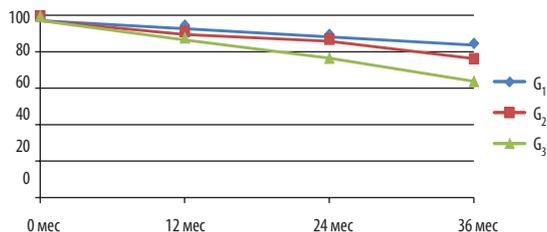


Рис. 3. Трехлетняя общая выживаемость больных трижды негативным раком молочной железы после неoadъювантного лечения, %

за 3-летний период выживаемость составила 76,6 %, а в группе G<sub>3</sub> – 62,7 %.

Как видно на рис. 3, пациентки с G<sub>3</sub> имели вдвое меньшую продолжительность жизни по сравнению с группами G<sub>1</sub> и G<sub>2</sub>.

### Заключение

Данные нашей работы позволяют сделать следующие выводы.

- Комплексная лекарственная терапия пациенток, страдающих трижды негативным РМЖ, должна начинаться с назначения ХТ при любой стадии. На нашем опыте было показано, что назначение химиотерапевтических схем, таких как CMF, FAC, таксаносодержащих режимов, было эффективным в той или иной степени, при этом наибольшей эффективности удалось достичь у пациенток, получающих химиотерапевтическое лечение с добавлением таксанов.

- Назначение любой схемы химиотерапевтического лечения приводит к достижению общего эффекта в 80 % случаев (CMF – 81,8 %, FAC – 93,8 % и таксаносодержащие режимы – 93,5 %). В зависимости от выбранной химиотерапевтической схемы эффективность лечения (достижение полной ремиссии) варьировала от 4,5 % для пациенток, получающих ХТ по схеме CMF, до 43,4 % – для получивших таксаносодержащие режимы.

- По нашей оценке, наихудший прогноз был у больных, имеющих III степень гистологической злокачественности, самая высокая эффективность лечения была достигнута у пациенток, получающих таксаносодержащие режимы неoadъювантного химиотерапевтического лечения. Таким образом, пациенткам, имеющим высокую степень гистологической злокачественности (G<sub>3</sub>), целесообразно назначение таксаносодержащих режимов ХТ.

- Полученные нами данные позволяют утверждать, что достижение полного патоморфологического регресса ведет к достоверному увеличению 3-летней БРВ.

- Выживаемость больных трижды негативным РМЖ существенно зависела от степени гистологической дифференцировки опухоли. В группе пациенток с G<sub>1</sub> наблюдалась более чем в 2 раза лучшая выживаемость по сравнению с группой G<sub>3</sub>.

- Полный патоморфологический регресс в опухолях достигался у больных, имеющих невысокую и среднюю степень гистологической злокачественности (G<sub>1</sub> и G<sub>2</sub>).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в Москве и Санкт-Петербурге в 2009 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3 прил. 1):124–42. [Aksel E.M. The incidence of malignant tumors, and mortality from them in Moscow and St. Petersburg in 2009. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences 2011;22(3 Suppl 1): 124–42. (In Russ.)].
2. Perou C.M., Slied T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature 2011;406(6797):747–52. [Davydov M.I., Aksel E.M. The incidence of malignant tumors among population of Russia and CIS countries in 2004. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences 2006;17(3 Suppl 1). 132 p. (In Russ.)].
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями

4. населения России и стран СНГ в 2004 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3 прил. 1). 132 с. [Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignancies in Russia and CIS countries in 2007. Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences 2009; 20(3 Suppl 1). 158. (In Russ.)].
4. Liedtke C., Mazouni C., Hess K. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1275–81.
5. Carey L., Perou C., Livasy C. et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the carolina breast cancer study. JAMA 2006;295:2492–502.
6. Демидов С.М., Дорофеев А.В., Сазонов С.В. Некоторые закономерности экспрессии Estrogen, Progesterone Receptor и KI-67 на опухолевых клетках карциномы молочной железы. Уральский медицинский журнал 2010;(12):68–71. [Demidov S.M., Dorofeev A.V., Sazonov S.V. Some patterns

- of Estrogen, Progesterone Receptor and KI-67 expression on tumor cells of breast carcinoma. Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Journal of Medicine 2010;(12):68–71. (In Russ.)].
7. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы. Практическая онкология 2010;11 (4): 203–16. [Kuligina E.Sh. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. 2010 (In Russ.)].
8. Лимарева С.В. Таксаны в адъювантной и неoadъювантной терапии рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2010;(4):15–23. [Limareva S.V. Adjuvant and neoadjuvant therapy of breast cancer with taxanes. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Female reproductive system tumors 2010;(4):15–23. (In Russ.)].
9. Литвяков Н.В., Слонимская Е.М., Гарбуков Е.Ю. Связь безметастатической выживаемости больных раком молочной железы и вектора изменения экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли при проведении неoadъювант-

- ной химиотерапии. Вопросы онкологии 2013;(3):334–40. [Litvyakov N.V., Slonimskaya E.M., Garbukov E.Yu. Association of metastasis-free survival in patients with breast cancer and changes in expression vector of multidrug resistance gene in tumors during neoadjuvant chemotherapy. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2013; (3):334–40. (In Russ.)].
10. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н. Современный взгляд на проблему трижды негативного и базальноподобного рака молочной железы. Уральский медицинский журнал 2014;(2):78–80. [Manikhas A.G., Babeshkin R.N. Modern view on the problem of triple-negative and basal cell-like breast cancer. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Journal of Medicine* 2014;(2): 78–80. (In Russ.)].
11. Мерабишвили В.М. Наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных (популяционное исследование). Российский онкологический журнал 2012;(3):25–9. [Merabishvili V.M. Observed and relative survival of cancer patients (population study). *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2012;(3):25–9. (In Russ.)].
12. Мурзина Ю.А., Демидов С.М., Демидов Д.А., Ирих Т.О. Гормонотерапия – как метод лечения рака молочной железы у пациенток старше 70 лет. Уральский медицинский журнал 2015;(7):34–8. [Murzina Yu.A., Demidov S.M., Demidov D.A., Irih T.O. Hormone therapy as a method of breast cancer treatment in patients over 70 years. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Journal of Medicine* 2015;(7):34–8. (In Russ.)].
13. Поддубная И.В., Карселадзе Д.А. «Тройной негативный» рак молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3):12–9. [Poddubnaya I.V., Karseladze D.A. «Triple-negative» breast cancer. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences* 2009;20(3):12–9. (In Russ.)].
14. Поддубная И.В., Карселадзе А.И., Кулевич Е.Е. Морфология тройного негативного рака молочной железы. Архив патологии 2010;72(2):8–12. [Poddubnaya I.V., Karseladze A.I., Kulevich E.E. Morphology of triple-negative breast cancer. *Arkhiv patologii = Archives of pathology* 2010;72(2):8–12. (In Russ.)].
15. Поддубная И.В. Клиническая характеристика тройного негативного рака молочной железы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2010;22(1):71–6. [Poddubnaya I.V. Clinical characteristics of triple-negative breast cancer. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences* 2010;22(1):71–6. (In Russ.)].
16. Портной С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал 2008; (2 прил.): 14–22. [Portnoy S.M. Treatment of locally advanced breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2008;(Suppl 2):14–22. (In Russ.)].
17. Семиглазов В.Ф. Основные результаты клинических исследований в онкологии в 2009 году. Фарматека 2010;(6):16–20. [Semiglazov V.F. Main results of clinical studies in oncology in 2009. *Farmateka = Pharmateca* 2010;(6):16–20. (In Russ.)].
18. Семиглазов В.Ф., Манихас А.Г., Семиглазов В.В. и др. Рак молочной железы. Химиотерапия и таргетная терапия. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 360 с. [Semiglazov V.F., Manikhas A.G., Semiglazov V.V. et al. *Breast Cancer. Chemotherapy and targeted therapy*. М.: MEDpress-inform, 2012. 360 p. (In Russ.)].
19. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. и др. Лечение «трижды негативного» рака молочной железы. Фарматека 2009;(18):16–20. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Dashyan G.A. et al. Treatment of «triple-negative» breast cancer. *Farmateka = Pharmateca* 2009;(18):16–20. (In Russ.)].
20. Bidard F.C., Conforti R., Boulet T. et al. Does triple-negative phenotype accurately identify basal-like tumour? An immunohistochemical analysis based on 143 «triple-negative» breast cancers. *Ann Oncol* 2007;18(7):1285–6.
21. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. Неoadъювантное лечение рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2014;2:30–6. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Female reproductive system tumors* 2014;(2):30–6. (In Russ.)].
22. Grabau D.A., Thropse S.M., Кнооп А. et al. Immunohistochemical assesment of oestrogen and progesterone receptors: correlations with the DCC method and clinical outcome in primary breast cancer patients. *The Breast* 2000;9:208–17.
23. Тюляндин С.А., Стенина М.Б., Фролова М.А. Тройной негативный рак молочной железы. Практическая онкология 2010;11(4): 247–52. [Tulyandin S.A., Stenina M.B., Frolova M.A. Triple-negative breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology* 2010;11(4):247–52. (In Russ.)].
24. Smith I., Heys S., Hutcheon A. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1456–66.
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2006. 312 с. [Rebrova O.Yu. *Statistical analysis of medical data: application of software package: STATISTICA*. М.: Media Sfera, 2006. 312 p. (In Russ.)].
26. Ogston K.N., Miller I.D., Payne S. et al. A new histological grading system to assess response of breast carcinomas to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003;12:320–7.
27. Elston C.W., Ellis I.O. Assessment of histological grade. In: Elston, C. W. and Ellis, I. O. (eds.). *The breast*. Vol. 13. Churchill Livingstone, Edinburgh; New York, 1998. Pp. 356–384.
28. Elston C.W., Ellis I.O., Pinder S.E. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1999;31:209–23.
29. Birnbaum D., Bertucci F, Ginestier C. et al. Basal and luminal breast cancers: basic or luminous. *Int J Oncol* 2004;25(2):249–58.
30. Carey L.A. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist* 2010;15 Suppl 5:49–56. doi: 10.1634/theoncologist. 2010-S5–49.
31. Bauer K., Brown M., Cress R. et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER) – negative, progesterone receptor (PR) – negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer* 2007;109:1721–8.

## Место пегилированного липосомального доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы

Е. В. Артамонова

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

Контакты: Елена Владимировна Артамонова [artamonovae@mail.ru](mailto:artamonovae@mail.ru)

Обзор посвящен исследованиям пегилированного липосомального доксорубина (ПЛД) при метастатическом раке молочной железы (мРМЖ), включая монотерапию 1-й линии, «поддерживающую» терапию, комбинации с другими цитостатиками, режимы с трастузумабом при HER-2-позитивном подварианте, а также «терапию спасения» при интенсивно предлеченных формах заболевания. Показано, что ПЛД не уступает обычным антрациклинам по эффективности и значительно превосходит их по безопасности, особенно у больных с высоким риском кардиальных осложнений; отсутствие кумулятивной токсичности и предельно допустимой дозы позволяет проводить терапию до прогрессирования, использовать препарат в качестве «поддержки», а также эффективно и безопасно комбинировать ПЛД с трастузумабом при HER-2-позитивном мРМЖ. Клиническая польза от назначения ПЛД не зависит от чувствительности к обычным антрациклинам. Препарат является также важной опцией лечения таксан-рефрактерного мРМЖ.

**Ключевые слова:** метастатический рак молочной железы, антрациклины, пегилированный липосомальный доксорубин

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-35-45

### Place of pegylated liposomal doxorubicin in the therapy of metastatic breast cancer

E. V. Artamonova

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

The review deals with trials of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) used to treat metastatic breast cancer (mBC), including first-line monotherapy, maintenance therapy, combinations with other cytostatics, trastuzumab regimens for a HER-2-positive subvariant, and rescue therapy for intensively pretreated forms of the disease. PLD is shown to be highly competitive with conventional anthracyclines in efficacy and to greatly surpass them in safety particularly in patients at high cardiac risk; the lack of cumulative toxicity and maximum allowable dose makes it possible to perform therapy until the disease progresses, to use the drug as a support, and to effectively and safely combine PLD with trastuzumab in HER-2-positive mBC. A clinical benefit from the administration of PLD does not depend on susceptibility to anthracyclines. The drug is also an important treatment option for taxane-refractory mBC.

**Key words:** metastatic breast cancer, anthracyclines, pegylated liposomal doxorubicin

#### Введение

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) продолжает оставаться неизлечимым заболеванием, и лишь небольшая часть пациенток, как правило, с гормонозависимым типом опухоли, может рассчитывать на значительную продолжительность жизни от момента выявления диссеминации. Благодаря научным достижениям последних 2 десятилетий в арсенале онкологов появилось большое число новых лекарственных агентов, включающих биологические таргетные препараты. Это позволило улучшить контроль роста опухоли и увеличить выживаемость, однако в целом наши успехи в лечении мРМЖ можно оценить как незначительные: медиана выживаемости больных составляет на сегодняшний день 24–36 мес и только 24 % живут более 5 лет [1].

Кроме увеличения продолжительности жизни важнейшей целью является сохранение ее качества, которое может значительно снизиться в результате нежелательных явлений на фоне применения цитостатиков. Комбинации являются более токсичными, чем монотерапия, и при этом не имеют доказанных преимуществ в отношении увеличения общей выживаемости (ОВ), поэтому при мРМЖ рекомендовано последовательное назначение монорежимов, по крайней мере начиная со 2-й линии лечения. Так как комбинации обеспечивают большую частоту объективного ответа (ЧОО), эту стратегию следует рассматривать при быстром прогрессировании болезни и наличии угрожающих жизни висцеральных метастазов [2–7].

Не менее серьезным является вопрос о том, когда специфическое противоопухолевое лечение должно

быть остановлено. Считается доказанным, что при отсутствии ответа на 3 последовательные линии химиотерапии (ХТ) дальнейшее назначение цитостатиков при мРМЖ является нецелесообразным, симптоматическое лечение рекомендовано также для предлеченных пациенток со статусом по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\geq 3$  [8]. Во всех остальных случаях ХТ может даже повысить качество жизни больных за счет эффективного контроля симптомов опухолевого процесса. Подтверждением этого факта может служить результат рандомизированного проспективного одноцентрового исследования по оценке качества жизни интенсивно предлеченных больных мРМЖ ( $n = 252$ ), рандомизированных на проведение очередной линии ХТ или наилучшее поддерживающее лечение. Анализ опросников EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR23 показал, что качество жизни было достоверно выше в группе ХТ ( $p = 0,008$ ) [9].

### Выбор 1-й линии химиотерапии метастатического рака молочной железы

Антрациклины и таксаны являются основой 1-й линии ХТ мРМЖ у пациенток, которые не получали эти препараты в неoadъювантных/адъювантных программах, а также в тех случаях, когда время от окончания лечения до прогрессирования не позволяет уверенно высказаться о наличии резистентности.

### Влияние подтипа рака молочной железы на выбор 1-й линии химиотерапии

Должен ли влиять подтип рака молочной железы (РМЖ) на выбор режима ХТ? Достаточно долго в литературе обсуждался вопрос о возможных преимуществах производных платины при трижды негативном и *BRCА*-ассоциированном подвариантах мРМЖ. Точка в дискуссии была поставлена А. Tutt и соавт. в 2014 г. на симпозиуме по РМЖ в Сан-Антонио [10]. В рандомизированном исследовании III фазы TNT ( $n = 376$ ) авторы сравнили эффективность карбоплатина АУС 6 и доцетаксела 100 мг/м<sup>2</sup> 6 курсов каждые 3 нед в 1-й линии ХТ трижды негативного и *BRCА1/2*-позитивного мРМЖ. Необходимо отметить, что все опухоли с мутацией *BRCА1* были трижды негативными, тогда как при мутациях *BRCА2* встречались эстроген-позитивные случаи. После прогрессирования в исследовании разрешался перекрест (т.е. переход на лечение другой группы), первичной конечной точкой была ЧОО во всей популяции, вторичными – выживаемость без прогрессирования (ВБП), ОВ, ЧОО после перекреста и токсичность. При оценке всей популяции достоверных различий в эффективности карбоплатина и доцетаксела не отмечено: ЧОО составила 31,4 и 35,6 % соответственно ( $p = 0,44$ ), медианы ВБП – 3,1 и 4,5 мес, медианы ОВ – 12,4 и 12,3 мес, однако результаты подгруппового анализа оказались весьма интересными. При наличии мутации *BRCА*

карбоплатин превосходил доцетаксел по непосредственной эффективности (ЧОО 68,0 и 33,3 % соответственно;  $p = 0,03$ ) и ВБП (медианы ВБП 6,8 и 4,8 мес соответственно). Напротив, в группе трижды негативного мРМЖ без мутации *BRCА* карбоплатин несколько уступал доцетакселу по всем оцениваемым показателям (ЧОО 28,1 и 36,6 %, медианы ВБП 3,1 и 4,6 мес соответственно).

Таким образом, стратегия выбора 1-й линии терапии трижды негативного мРМЖ без мутации *BRCА* не отличается от всей популяции, в первую очередь решается вопрос о назначении антрациклинов и/или таксанов. В случае гормонозависимого мРМЖ при отсутствии висцерального криза лечение начинается с гормонотерапии, однако при развитии гормонорезистентности, а также в случае висцерального криза пациенток переводят на ХТ, которая проводится по общим правилам [7].

### Антрациклины в сравнении с таксанами в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы

Как отмечено выше, предпочтительным вариантом выбора терапии мРМЖ является последовательное назначение цитостатиков в монорежимах. Возникает вопрос: что выбрать при отсутствии данных, подтверждающих резистентность, – таксан или антрациклин?

В метаанализе 2008 г. оценили эффективность антрациклинов, таксанов и комбинаций на их основе в 1-й линии терапии мРМЖ [11]. Оказалось, что в монорежиме таксаны не превосходят антрациклины по ЧОО (33 и 38 % соответственно; отношение рисков (ОР) 1,29; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,70;  $p = 0,063$ ) и ОВ (медианы 19,5 и 18,6 мес соответственно; ОР 1,01; 95 % ДИ 0,88–1,16;  $p = 0,90$ ) и даже достоверно уступают антрациклинам по ВБП (медианы 5,1 и 7,2 мес соответственно; ОР 1,19; 95 % ДИ 1,04–1,36;  $p = 0,011$ ). Комбинации таксанов с антрациклинами значительно увеличивают как общую эффективность лечения, так и время до прогрессирования болезни по сравнению с антрациклинсодержащими схемами без таксанов, но не влияют на ОВ. Отсутствие различий в продолжительности жизни в обоих случаях может быть связано с перекрестом (последующим назначением таксанов после прогрессирования на антрациклинсодержащих режимах).

### Оптимальная продолжительность одной линии терапии метастатического рака молочной железы

Вопрос о продолжительности одной линии терапии у больных с объективной регрессией или стабилизацией долгое время оставался предметом для дискуссий, и мы могли лечить пациентку до достижения какого-то определенного числа курсов (обычно 6), продолжать ХТ, пока нарастает эффект, или лечить

непрерывно до прогрессирования болезни. Ранее считалось, что пролонгированная («поддерживающая») терапия может увеличить время до прогрессирования, однако ухудшает качество жизни, а ее влияние на ОВ долгое время оставалось неясным [12].

Для определения оптимальной длительности одной линии ХТ мРМЖ и оценки влияния продленной ХТ на ОВ был проведен метаанализ рандомизированных исследований, данные которого представлены на ASCO в 2010 г., а затем опубликованы в виде статьи [13].

В отобранных для анализа исследованиях после проведения определенного числа циклов полихимиотерапии (ПХТ) в контрольной группе лечение прекращали, а в экспериментальной в зависимости от исследования либо продолжали ту же самую ПХТ, либо переводили больных на «поддерживающую» монотерапию одним из цитостатиков. В метаанализ включено 11 рандомизированных контролируемых исследований с данными 2269 пациенток. Впервые показано, что пролонгированная ХТ 1-й линии ассоциируется с достоверным увеличением ВВП (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,61–0,72;  $p < 0,001$ ) и ОВ (ОР 0,92; 95 % ДИ 0,67–0,90;  $p = 0,046$ ) больных мРМЖ.

Результаты метаанализа о влиянии пролонгированной ХТ на продолжительность жизни больных мРМЖ нашли свое отражение в последних рекомендациях европейских экспертов, представленных на 3-й Международной консенсусной конференции по лечению мРМЖ 5–7 ноября 2015 г. в Лиссабоне. В итоговом докладе F. Cardoso сказано, что *каждый режим ХТ следует проводить до прогрессирования или неприемлемой токсичности*. Однако лишь незначительная часть химиопрепаратов может применяться в течение длительного периода. Так, применение обычных антрациклинов ограничено кумулятивной кардиотоксичностью и, соответственно, предельно допустимой дозой препаратов, использование таксанов – периферической полинейропатией и т. д. С этих позиций очень важен поиск цитостатиков, которые можно эффективно и безопасно применять в течение более длительного времени. Одним из таких цитостатиков является пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД).

### **Пегилированный липосомальный доксорубин в терапии метастатического рака молочной железы**

Как показано в обсужденном ранее метаанализе, антрациклины в монорежиме являются эффективной опцией терапии мРМЖ, однако их применение ограничено предельно допустимой дозой. В отличие от стандартных антрациклинов, ПЛД благодаря своей уникальной формуле обладает благоприятным профилем кардиобезопасности и не имеет предельно допустимой дозы.

### **Пегилированный липосомальный доксорубин в монорежиме в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы**

В рандомизированном международном многоцентровом открытом исследовании III фазы ПЛД в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед сравнили с обычным доксорубином 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед в 1-й линии терапии местно-распространенного РМЖ или мРМЖ ( $n = 509$ ) [14]. Допускалась предшествующая адьювантная терапия антрациклинами с суммарной дозой доксорубина  $\leq 300$  мг/м<sup>2</sup> и свободным от ХТ интервалом  $\geq 12$  мес. Включались пациентки с исходно нормальной функцией сердца, конечными точками были ВВП (дизайн non-inferior, т. е. «не уступает по ВВП») и кардиотоксичность.

Эффективность ПЛД и обычного доксорубина оказалась сопоставимой по всем оцениваемым показателям, включая ВВП (медианы 6,9 и 7,8 мес соответственно), ОВ (медианы 21 и 22 мес соответственно) и ЧОО (33 и 38 % соответственно) (табл. 1). Кривые ВВП были практически идентичными (рис. 1), а вот результаты по кардиобезопасности значительно различались (табл. 2). ПЛД, в отличие от обычного доксорубина, характеризовался очень низкой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений, а случаев кардиотоксичности с симптомами застойной сердечной недостаточности на фоне терапии ПЛД не зарегистрировано (см. табл. 2). В целом риск кардиотоксичности был в 3 раза выше у больных, получающих обычный доксорубин, по сравнению с ПЛД (ОР 3,16;  $p < 0,001$ ).

**Таблица 1.** Сравнение пегилированного липосомального доксорубина и обычного доксорубина в терапии метастатического рака молочной железы: результаты рандомизированного исследования III фазы (эффективность)

Показатель	Пегилированный липосомальный доксорубин ( $n = 254$ )	Доксорубин ( $n = 255$ )
Выживаемость без прогрессирования:		
медиана, мес	6,9	7,8
отношение рисков (95 % доверительный интервал)	1,00 (0,82–1,22)	
Общая выживаемость:		
медиана, мес	21	22
отношение рисков (95 % доверительный интервал)	0,94 (0,74–1,19)	
Частота объективного ответа, %	33	38

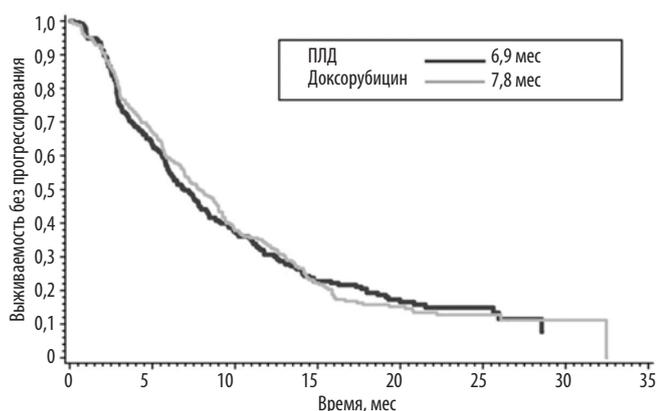


Рис. 1. Пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД) vs обычный доксорубин (III фаза): выживаемость без прогрессирования [14]

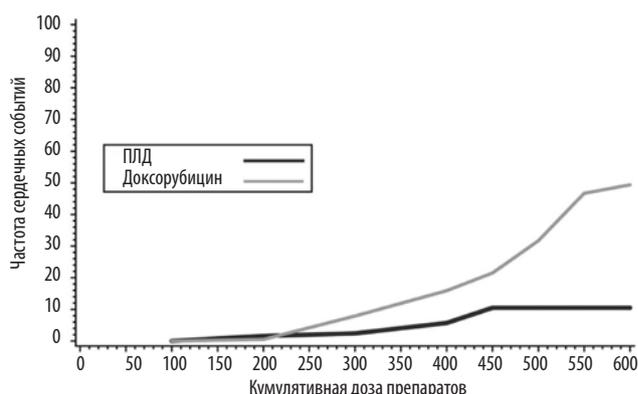


Рис. 2. Частота сердечных событий в зависимости от кумулятивной дозы препаратов: на фоне терапии пегилированным липосомальным доксорубицином (ПЛД) дальнейшего увеличения риска кардиотоксичности не происходит [14]

Таблица 2. Анализ случаев кардиотоксичности пегилированного липосомального доксорубина и обычного доксорубина в рандомизированном исследовании III фазы [14]

Случаи кардиотоксичности	Пегилированный липосомальный доксорубин (n = 254)	Доксорубин (n = 255)
Кардиотоксичность (снижение фракции выброса левого желудочка), %	4	19
Кардиотоксичность с симптомами ЗСН*, %	0	4
Кардиотоксичность без симптомов ЗСН, %	4	15
Только признаки и симптомы ЗСН, %	< 1	< 1

\*ЗСН — застойная сердечная недостаточность.

да [15], поэтому значительную часть контингента больных, получающих ХТ, составляют пациентки с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. В этом исследовании факторами риска кардиальных осложнений считали предшествующую лучевую терапию на средостение, возраст старше 65 лет, сердечную патологию в анамнезе (инфаркт миокарда, аритмию или стенокардию), а также гипертензию или требующий лечения диабет. Кроме того, были выделены подгруппы больных старше 65 лет или с предшествующей адъювантной терапией антрациклинами. Высокий уровень безопасности при применении ПЛД (в отличие от обычного доксорубина) продемонстрирован во всех анализируемых подгруппах (табл. 3). Для пациенток с предшествующей терапией антрациклинами назначение обычного доксорубина по сравнению с ПЛД увеличивало риск кардиальных осложнений более чем в 7 раз, а общая частота сердечных событий на фоне лечения доксорубицином достигла неприемлемой цифры 38 % против 2,7 % на фоне ПЛД (см. табл. 3).

Необходимо также отметить, что кривая сердечных событий при применении ПЛД достаточно быстро выходит на плато и дальнейшего увеличения риска кардиальных осложнений не происходит в отличие от традиционного доксорубина (рис. 2).

Особый интерес представляют данные подгруппового анализа кардиотоксичности у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Как известно, в России средний возраст заболевших РМЖ 61,4 го-

Таблица 3. Кардиотоксичность в подгруппах больных с высоким риском сердечных осложнений

Подгруппа	Пегилированный липосомальный доксорубин, %	Доксорубин, %	Отношение рисков (95 % доверительный интервал)
Возраст ≥ 65 лет	0	13,6	—
Наличие факторов риска кардиальных осложнений	4,3	21,0	2,7
Предшествующая терапия антрациклинами	2,7	38,0	7,27 (0,93–56,8)

Таким образом, в рандомизированном исследовании III фазы была подтверждена сопоставимая эффективность и высокая кардиобезопасность ПЛД. Отсутствие кумулятивной токсичности и предельно допустимой дозы делает этот препарат одним из немногих кандидатов для длительного применения в качестве монотерапии мРМЖ.

Монотерапия капецитабином является одним из вариантов выбора у пожилых пациенток с мРМЖ. Данные о хорошей переносимости ПЛД послужили основой для проведения рандомизированного исследования III фазы OMEGA по сравнению ПЛД и капецитабина в 1-й линии ХТ больных мРМЖ пожилого возраста ( $\geq 65$  лет, из них 54 %  $\geq 75$  лет) [16].

Включено 78 пациенток, рандомизированных на 6 циклов ПЛД (45 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед) или 8 циклов капецитабина (1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й дни каждые 3 нед). Медиана интенсивности полученной дозы цитостатиков была одинаковой, показатели эффективности (и токсичности) существенно не различались: медианы ВВП в группах ПЛД и капецитабина составили 5,6 и 7,7 мес соответственно ( $p = 0,011$ ), медианы ОВ – 13,8 и 16,8 мес соответственно ( $p = 0,59$ ). Только 1 из 10 пациенток старше 80 лет завершила планируемую терапию. Авторы делают вывод о сопоставимой эффективности и приемлемой переносимости монотерапии капецитабином или ПЛД у больных пожилого возраста, за исключением подгруппы старше 80 лет.

#### Пегилированный липосомальный доксорубин в «поддерживающей» терапии метастатического рака молочной железы

Пролонгированная терапия достоверно увеличивает продолжительность жизни больных мРМЖ [13], однако применение большинства цитостатиков не может быть безопасно продолжено до прогрессирования болезни. Поэтому в рандомизированном исследовании III фазы GEICAM 2001–01 оценили эффектив-

ность ПЛД в качестве «поддерживающего» лечения мРМЖ после 6 циклов индукционной ХТ антрациклинами и таксанами [17]. На 1-м этапе в исследование было включено 288 пациенток, которым проводили лечение по схеме: 3 цикла доксорубина 75 мг/м<sup>2</sup>, затем 3 цикла доцетаксела 100 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед. При отсутствии прогрессирования после 6 циклов ХТ ( $n = 155$ ) больных рандомизировали на «поддерживающую» терапию ПЛД или наблюдение; «поддержку» ПЛД проводили в сниженной до 40 мг/м<sup>2</sup> дозе 1 раз в 4 нед. Результаты исследования представлены в табл. 4. ПЛД достоверно увеличивал время до прогрессирования болезни по сравнению с наблюдением (медианы 8,4 и 5,1 мес соответственно; ОР 0,54;  $p = 0,0002$ ) и годовую выживаемость (81 и 66 % соответственно;  $p = 0,04$ ). В группе ПЛД отмечено также численное преимущество в медиане ОВ (24,8 мес против 22,0 мес), однако различия не достигли статистической значимости. По заключению исследователей, токсичность была управляемой и типичной для ПЛД; негематологические нежелательные явления III–IV степени (общее недомогание, мукозит, ладонно-подошвенный синдром (ЛПС)) зарегистрированы у 5 % пациенток, нейтропения III–IV степени – у 12 %.

Таким образом, «поддерживающая» терапия ПЛД после 1-й линии ХТ достоверно увеличивает медиану времени до прогрессирования и годовую выживаемость больных мРМЖ.

#### Комбинации с пегилированным липосомальным доксорубином в 1-й линии терапии метастатического рака молочной железы

Комбинированные режимы ХТ имеют бесспорные преимущества перед монотерапией по ЧОО и являются вариантом выбора у больных с быстрым прогрессированием опухолевого процесса или массивным поражением висцеральных органов. Наиболее очевидным вариантом в данной клинической ситуации являются комбинации на основе антрациклинов и/или таксанов.

Таблица 4. Результаты исследования III фазы GEICAM 2001-01: «поддерживающая» терапия пегилированным липосомальным доксорубином vs наблюдение

Показатель	«Поддерживающая» терапия ( $n = 78$ )	Наблюдение ( $n = 77$ )	Отношение рисков, $p$
Медиана времени до прогрессирования	8,4 мес	5,1 мес	0,54; $p = 0,0002$
Одногодичная общая выживаемость	81 %	66 %	$p = 0,04$
Медиана общей выживаемости	24,8 мес	22,0 мес	0,85; $p = 0,4$
Токсичность III–IV степени: негематологическая нейтропения	5 % 12 %	– –	

Однако широкое использование антрациклинов в программах неoadьювантной и адьювантной ХТ значительно увеличивает риск кардиотоксичности во время их повторного применения при мРМЖ, а также резко ограничивает число курсов ХТ 1-й линии из-за быстрого достижения предельно допустимой дозы. С этих позиций большой практический интерес представляют результаты изучения комбинаций на основе ПЛД, так как препарат не обладает кумулятивной токсичностью и не имеет предельно допустимой дозы.

В рандомизированном исследовании III фазы сравнили комбинацию ПЛД с доцетакселом и доцетаксел в монорежиме у больных мРМЖ, которые ранее получали антрациклины в неoadьювантных/адьювантных режимах [18]. Включена 751 пациентка с прогрессированием не менее чем через 12 мес после окончания применения антрациклинов. В группе контроля проводили стандартную ХТ 1-й линии – доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, экспериментальная группа получала комбинацию ПЛД 30 мг/м<sup>2</sup> + доцетаксел 60 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед.

Добавление ПЛД достоверно увеличивало по сравнению с монотерапией медиану ВДП (7,0 и 9,8 мес соответственно; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,55–0,77;  $p = 0,000001$ ) и ЧОО (26 и 35 % соответственно;  $p = 0,0085$ ). Подгрупповой анализ времени до прогрессирования продемонстрировал преимущества добавления ПЛД у больных со статусом по шкале ECOG 0–1 и в возрасте до 65 лет. Различий в ОВ не выявлено (медианы 20,6 и 20,5 мес для монотерапии и комбинации соответственно; ОР 1,02; 95 % ДИ 0,86–1,22;  $p = 0,81$ ), что объясняется возможностью последующего перекреста. Интересно, что частота нежелательных явлений была одинаковой в сравниваемых группах, как и качество жизни, оцененное по опросникам FACT-V. Токсичность III–IV степени отмечена у 72 и 78 % больных в группах монотерапии и комбинации соответственно, частота серьезных нежелательных явлений была также одинаковой – 16 и 18 %.

Очень важно, что добавление ПЛД не увеличивало риск кардиотоксичности: симптомные сердечные события зарегистрированы у 4 % больных группы доцетаксела и у 5 % больных группы ПЛД + доцетаксел, значимое снижение фракции выброса левого желудочка отмечено у 5 % пациенток каждой группы.

*Таким образом, добавление ПЛД к доцетакселу в 1-й линии ХТ мРМЖ после неoadьювантного/адьювантного применения антрациклинов достоверно увеличивает время до прогрессирования и ЧОО, не ухудшая качество жизни и переносимость лечения. Частота сердечных событий на терапии с включением ПЛД не увеличивается.*

Кроме представленного исследования, комбинации ПЛД с различными цитостатиками изучались в целой серии одноруканных исследований II фазы,

в том числе в когортах пациенток, для которых особое значение имеет кардиобезопасность лечения.

Так, в многоцентровом исследовании II фазы оценили эффективность комбинации ПЛД с циклофосфамидом в 1-й линии терапии больных пожилого возраста с гормонорезистентным мРМЖ. Включено 35 пациенток 65–75 лет, схема лечения: ПЛД 40 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 4 нед. Предложенный режим характеризовался высоким уровнем безопасности: не отмечено значимой кардиальной токсичности или снижения фракции выброса левого желудочка. ЧОО составила 28,6 %, контроль роста опухоли – 69 %, медиана ВБП – 8,8 мес и медиана ОВ – 20,3 мес [19]. Еще в одном исследовании II фазы [20] оценили эффективность этой комбинации в 1-й линии ХТ мРМЖ с прогрессированием через 12 и более мес после завершения антрациклинсодержащей адьювантной ХТ ( $n = 70$ ). ЧОО составила 38 %, контроль роста опухоли – 71 %, медиана ВДП – 12,2 мес, медиана ОВ – 16,5 мес. Наиболее частыми побочными эффектами III–IV степени были ЛПС (10 %), одышка (9 %) и нейтропения (9 %).

В 2 рандомизированных исследованиях III фазы [21, 22] было показано, что еженедельный режим введения паклитаксела при мРМЖ достоверно превосходит стандартную схему назначения (1 раз в 3 нед) по ЧОО, времени до прогрессирования болезни и, самое главное, продолжительности жизни больных: медиана ОВ составила 24 и 12 мес соответственно ( $p = 0,0092$ ) [22]. Поэтому для оценки эффективности комбинации паклитаксела с ПЛД у больных мРМЖ с высоким риском кардиотоксичности был также выбран еженедельный режим дозирования: ПЛД 10 мг/м<sup>2</sup> + паклитаксел 70 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в 1, 8, 15-й дни. В одноруканное исследование II фазы включено 35 пациенток, отмечена очень высокая непосредственная эффективность предложенной схемы: зарегистрировано 4 полных и 16 частичных регрессий, ЧОО составила 64,5 %, контроль роста опухоли – 83,8 %. Токсичность комбинации была типичной (III–IV степень ЛПС – 8,5 %, мукозиты – 2,8 %, лейкопения – 12,5 %, анемия – 2,8 %; повышение аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы – 2,8 %); ни одного случая кардиотоксичности не отмечено [23].

В рандомизированном исследовании III фазы по определению оптимальной последовательности цитостатиков при мРМЖ продемонстрированы преимущества более раннего назначения гемцитабина (в 1-й линии в составе комбинации) [24]. В нескольких программах II фазы была изучена комбинация ПЛД и гемцитабина. Так, в исследовании II фазы оценили эффективность комбинации ПЛД и гемцитабина в 1-й линии терапии мРМЖ [25]. Включено 49 пациенток, 27 из них получали адьювантную ХТ (19 – антрациклины с медианой кумулятивной дозы 240 мг/м<sup>2</sup>,

оценено 46. ЧОО достигла 52 % (95 % ДИ 37–67), включая 3 полные регрессии. Медиана длительности ответа составила 5,6 мес, контроль роста опухоли – 78 %, медиана времени до прогрессирования – 4,5 мес, медиана ОВ – 16,1 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота и рвота, общее недомогание, стоматит и ЛПС. В подгруппе с предшествующей терапией антрациклинами ЧОО была не менее высокой и составила 58 %. В другом исследовании II фазы эффективность комбинации ПЛД с гемцитабином в 1-й линии ХТ мРМЖ составила 39,1 % объективных ответов, включая 12,5 % полных регрессий [26]. Еще в одной программе II фазы комбинацию ПЛД с гемцитабином назначали как антрациклин-«наивным», так и предлеченным антрациклинами пациенткам [27]. По результатам лечения 50 больных были получены сопоставимые с предыдущими исследованиями данные по эффективности этого режима: ЧОО составила 47,8 %, в подгруппе с предшествующим применением антрациклинов – 46,6 %. Медиана времени до прогрессирования оказалась выше, чем в предыдущих программах (7 мес), при медиане времени наблюдения 10 мес медиана ОВ не достигнута, 1 год живы 79,4 % больных мРМЖ. В литературе также имеются отдельные сообщения о высокой эффективности комбинации ПЛД и гемцитабина при трижды негативном мРМЖ с поражением кожи и мягких тканей [28].

*Таким образом, при наличии висцерального криза или необходимости достижения быстрого контроля симптомов заболевания вариантом выбора 1-й линии терапии мРМЖ являются комбинированные режимы. ПЛД изучен в комбинациях с различными цитостатиками и может эффективно и безопасно применяться в данной клинической ситуации.*

#### **Комбинация пегилированного липосомального доксорубина с трастузумабом в терапии HER-2+ метастатического рака молочной железы**

Около 25 % всех случаев РМЖ относятся к HER-2+ подварианту, который характеризуется высокой агрессивностью, относительной химиорезистентностью и при отсутствии специфической анти-HER-2-терапии быстро приводит пациентку к гибели [29, 30]. Известно, что мишенью антрациклинов является топоизомераза-2 – ключевой энзим репликации ДНК. Ген топоизомеразы-2 расположен на хромосоме 17 q12 – q21 вслед за геном *HER-2/neu*, амплификация которого коррелирует с генными абберациями топоизомеразы-2. Показано, что 35 % HER-2/*neu*+ опухолей имеют амплификацию топоизомеразы-2, которая определяет высокую чувствительность к антрациклинам [31–35]. Однако совместное применение антрациклинов и трастузумаба характеризуется высоким уровнем кардиотоксичности [36] и на сегодняшний день возможно только в неоадьювантных режимах ХТ

с ограничением предельно допустимой дозы доксорубина до 180 мг/м<sup>2</sup> и эпирубина до 360 мг/м<sup>2</sup>. Поэтому особый интерес вызывают данные целой серии проспективных многоцентровых исследований II фазы по применению комбинации ПЛД и трастузумаба при HER-2+ мРМЖ.

C. Christodoulou и соавт. [37] оценили эффективность комбинации трастузумаба и ПЛД 30 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед у больных с таксан-резистентным HER-2+ мРМЖ ( $n = 37$ ). ЧОО составила 22 %, медиана ВБП – 6,5 мес, медиана ОВ – 18,7 мес. Не отмечено значимого снижения фракции выброса левого желудочка. Авторы делают вывод об эффективности и безопасности исследуемого режима. В других проспективных исследованиях II фазы также подтверждена кардиобезопасность совместного применения трастузумаба и ПЛД, ЧОО достигала 52 %, контроль роста опухоли – 90 %, медиана ВБП – 9,7–12 мес, односторонняя выживаемость – 64 %, медиана ОВ – 16 мес [38–41]. В большинстве исследований не отмечено случаев симптомной сердечной недостаточности, основными видами токсичности были ЛПС и нейтропения. E. Andreouliou и соавт. [39] сообщили об 1 случае кардиотоксичности III степени и 3 случаях снижения фракции выброса левого желудочка II степени при применении комбинации трастузумаба с ПЛД в группе из 12 больных HER-2+ мРМЖ (большинство – с прогрессированием на предшествующем лечении), однако у всех 4 пациенток эти изменения носили обратимый характер и регрессировали после прекращения терапии. Авторы делают вывод о том, что комбинация трастузумаба и ПЛД может быть опцией у интенсивно предлеченных больных HER-2+ мРМЖ.

В исследовании II фазы E3198 Восточной кооперативной онкологической группы оценили комбинацию ПЛД с доцетакселом (+ трастузумаб при HER-2+ подтипе) в качестве 1-й линии терапии в широкой когорте больных мРМЖ [42]. Всего было включено 84 пациентки, первичная цель – кардиобезопасность. Не отмечено различий в частоте неблагоприятных сердечных событий (только I–III степени) между группами А (HER-2– статус, схема без трастузумаба,  $n = 38$ ) и В (HER-2+ статус, схема с трастузумабом,  $n = 46$ ). Эффективность по группам: ЧОО 47,4 и 45,7 %, медианы длительности ответа 10,1 и 14,7 мес, медианы ВБП 11 и 10,6 мес, медианы ОВ 24,6 и 31,8 мес соответственно. В исследовании отмечен высокий для мРМЖ уровень 5-летней выживаемости – 24,9 и 22,2 % в HER-2– и HER-2+ группах соответственно.

Еще одна комбинация на основе ПЛД (ПЛД + циклофосфамид + трастузумаб) была изучена при HER-2+ мРМЖ в исследовании II фазы GEE-SAM/2004–05 [43]. В группе из 48 оцененных пациенток зарегистрирована очень высокая непосредственная эффективность режима (ЧОО 68,8 %, включая

12,5 % полных регрессий), а также впечатляющие показатели времени до прогрессирования (медиана 12 мес) и ОВ (медиана 34,2 мес). Основными видами токсичности III–IV степени были фебрильная нейтропения (3 случая), ЛПС III степени (29,2 %) и мукоциты III–IV степени (22,9 %). Случаев симптомных сердечных нарушений не зарегистрировано.

*Таким образом, в исследованиях II фазы подтверждена высокая кардиобезопасность и эффективность комбинации ПЛД с трастузумабом. Режим может быть вариантом выбора одной из линий терапии HER-2+ РМЖ.*

### **Антрациклин-таксан-резистентный метастатический рак молочной железы**

#### **Определение резистентности к антрациклинам и таксанам**

Полного единства мнений по поводу этого термина при мРМЖ до сих пор не существует, 2-й Европейский консенсус по лечению распространенного РМЖ [7] также не дает четкого определения. Как правило, к химиорезистентным относят случаи прогрессирования до 12 мес (реже – до 6 мес) после окончания применения антрациклинов и таксанов в адъювантных режимах или до 6 мес (иногда до 3 мес) после применения препарата по поводу метастатической формы болезни [44]. Выделяют первичную (истинную) и вторичную (приобретенную) резистентность. Иногда используется термин «рефрактерность», предполагающий прогрессирование непосредственно на терапии каким-либо препаратом или в течение 2–3 мес после введения последней дозы.

Кроме того, достаточно часто в исследования включают пациенток с невозможностью продолжения терапии антрациклинами из-за достижения предельно допустимой дозы.

#### **Возможности терапии метастатического рака молочной железы, предлеченного антрациклинами и таксанами**

На сегодняшний день в литературе перечисляется достаточно большой выбор вариантов «терапии спасения» больных HER-2– мРМЖ с прогрессированием после антрациклинов и таксанов, однако значительная часть этих возможностей или практически недоступна (например, включение в клинические исследования I–II фазы, которое рекомендуется экспертами), или является недостаточно изученной с позиций доказательной медицины (к этому разряду можно отнести индивидуализированную таргетную терапию, метроническую терапию, а также некоторые известные цитостатики, которые не оценивались в больших клинических исследованиях у данной категории пациенток, например производные платины, иринотекан, митомицин, этопозид и др.). Наиболее часто при антрациклин-таксан-резистентном мРМЖ используются

классические цитостатики капецитабин, гемцитабин и винорелбин, а также альбуминсвязанный паклитаксел, эрибулин и иксабепилон. Результаты исследований по персонализированной терапии, основанной на анализе геномных нарушений и применении различных таргетных препаратов, подобранных на основе молекулярных характеристик конкретной опухоли, в практическом плане можно пока назвать скорее разочаровывающими, чем многообещающими [45, 46]. Неэффективным оказалось также применение бевацизумаба у больных с антрациклин- и таксан-резистентным мРМЖ. Добавление бевацизумаба достоверно увеличивало ЧОО как по независимой оценке (19,8 % против 9,1 %), так и по оценке исследователей (30,2 % против 19,1 %), однако эти ответы были кратковременными, а ВВП и ОВ между группами капецитабина и капецитабина с бевацизумабом не различались [47].

#### **Пегилированный липосомальный доксорубин в терапии интенсивно предлеченного метастатического рака молочной железы (после таксанов или антрациклинов)**

В рандомизированном исследовании III фазы сравнили эффективность ПЛД и терапии по выбору врача (ТВВ) у больных мРМЖ после неудачи 1 или 2 линий предшествующей терапии с таксанами и доказанной таксан-рефрактерностью [48]. Включена 301 пациентка, в группе ТВВ проводили лечение винорелбином или комбинацией митомицина С и винбластина. ПЛД продемонстрировал 3-месячный численный выигрыш в медиане ОВ по сравнению с ТВВ, однако различия не достигли статистической значимости: медианы ВВП составили 2,9 мес для ПЛД и 2,5 мес для ТВВ (ОР 1,26; 95 % ДИ 0,98–1,62;  $p = 0,11$ ), медианы ОВ – 11,0 и 9,0 мес соответственно (ОР 1,05; 95 % ДИ 0,82–1,33;  $p = 0,71$ ). В антрациклин-«наивной» подгруппе ( $n = 44$ ) ВВП на терапии ПЛД была значительно больше и преимущества ПЛД оказались достоверными: медианы ВВП составили 5,8 мес для ПЛД и 2,1 мес для ТВВ (ОР 2,40; 95 % ДИ 1,16–4,95;  $p = 0,01$ ). Нежелательные явления были типичными для выбранных режимов ХТ: ПЛД ассоциировался с большей частотой ЛПС (18 % III степени, 1 случай IV степени) и стоматита (5 % III–IV степени), винорелбин – с нейропатией (11 %) и нейтропенией (14 %). Частота алопеции была низкой в обеих группах (3 % для ПЛД и 5 % для винорелбина).

*Таким образом, ПЛД представляет собой важную опцию «терапии спасения» больных с таксан-рефрактерным мРМЖ.*

Возможности повторного применения антрациклинов при мРМЖ были проанализированы в представленном на ASCO обзоре данных 21 исследования по этой проблеме [49]. Оказалось, что такая стратегия может быть эффективной, но в отношении традици-

**Таблица 5.** Эффективность терапии пегилированным липосомальным доксорубицином после обычных антрациклинов в зависимости от статуса по шкале ECOG

Статус по шкале ECOG	Клиническая польза, %	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес	Медиана общей выживаемости, мес
0	53,3	4,1	15,5
1	35,5	3,4	11,4
2	18,2	1,7	4,1

\*ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group.

онных антрациклинов сопряжена с высоким риском кардиотоксичности, а назначение антрацендиона характеризуется низкими ЧОО (12 %) и медианой ОВ (8,85 мес) при существенном риске сердечных осложнений (7,6 %) [49].

Эффективность назначения ПЛД после обычных антрациклинов оценена в 4 проспективных исследованиях, которые послужили основой для проведения объединенного анализа [50, 51]. В этот анализ были включены 274 пациентки с интенсивно предлеченным мРМЖ, получавшие ПЛД после обычных антрациклинов. Медиана числа предшествующих линий ХТ составила 3,5 (от 1 до 9), антрациклины были использованы адъювантно у 14 %, по поводу метастатической формы болезни – у 46 % и дважды (адъювантно и при мРМЖ) – у 40 %. В качестве критерия эффективности терапии оценивалась клиническая польза (полные регрессии + частичные регрессии + длительные стабилизации  $\geq 6$  мес), частота которой для всей когорты составила 37,2 % (95 % ДИ 32,4–42,0). Подгрупповой анализ показал, что выигрыш от назначения ПЛД не зависел от чувствительности к обычным антрациклинам, времени, прошедшего после их применения, режима (адъювантный или лечебный) и кумулятивной дозы. Частота клинической пользы составила 40,5 % в антрациклин-резистентной группе и 34,1 % в антрациклин-чувствительной группе. Самым значимым предиктором выигрыша от назначения ПЛД оказался функциональный статус по шкале ECOG: наибольшую клиническую пользу имели пациентки с ECOG 0 vs 1 vs 2 ( $p < 0,001$ ) (табл. 5).

Таким образом, эффективность ПЛД не зависит от чувствительности к обычным антрациклинам, максимальный выигрыш имеют пациентки с хорошим общим состоянием по шкале ECOG.

### Заключение

В завершение нашего обсуждения необходимо отметить, что расширение арсенала эффективных и практически доступных цитостатиков является важнейшим фактором успеха в борьбе против мРМЖ, так как предоставляет врачу дополнительные лечебные возможности и увеличивает шансы пациенток на длительный контроль заболевания. Антрациклины являются важной опцией лечения мРМЖ, включая повторное назначение или терапию после таксанов, однако кумулятивная кардиотоксичность значительно ограничивает их применение.

Благодаря своей уникальной формуле ПЛД практически не обладает антрациклиновой кардиотоксичностью. При прямом сравнении с обычным доксорубицином ПЛД продемонстрировал схожую эффективность и значимо меньшую кардиотоксичность, особенно у антрациклин-предлеченных пациенток или больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Отсутствие у ПЛД кумулятивной токсичности и предельно допустимой дозы позволяет проводить пролонгированную терапию до прогрессирования болезни, что достоверно увеличивает ОВ больных мРМЖ, а также использовать препарат в качестве «поддерживающего» лечения. В зависимости от клинической ситуации возможно назначение комбинированных режимов на основе ПЛД, включая комбинацию ПЛД с трастузумабом, которая продемонстрировала высокую кардиобезопасность и эффективность и может быть вариантом выбора одной из линий лечения HER-2+ мРМЖ. ПЛД может также использоваться в качестве «терапии спасения» у интенсивно предлеченных пациенток, причем клиническая польза от препарата не зависит от чувствительности к обычным антрациклинам.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2011. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029771.pdf>.
2. Fossati R., Confalonieri C., Torri V. et al. Cytotoxic and hormonal treatment of metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3439–60.
3. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2812–23.
4. Albain K.S., Nag S., Calderillo-Ruiz G. et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *Proc ASCO* 2004;23:5. Abstract 510.
5. Martin M., Ruiz A., Muñoz M. et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol* 2007;8(3):219–25. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70041-4.
6. Cardoso F., Bedard P.L., Winer E.P. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(17):1174–81. DOI: 10.1093/jnci/djp235.
7. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;25(10):1871–88. DOI: 10.1093/annonc/mdl385.
8. NCCN Guidelines Version 3.2013, Invasive Breast Cancer BINV-20. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
9. Karamouzis M.V., Ioannidis G., Rigatos G. Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007;16(5):433–8. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2006.00771.x.
10. Tutt A, Ellis P, Kilburn L. et al. The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *SABCS 2014*. Abstract S3-01.
11. Piccart-Gebhart M.J., Burzykowski T., Buyse M. et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1980–6. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.8399.
12. Falkson G., Gelman R.S., Pandya K.J. et al. Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1669–76.
13. Gennari A., Stockler M., Puntoni M. et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2144–9. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.5374.
14. O'Brien M.E.R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):440–9.
15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). М.: 2016. С. 13. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow, 2014. P. 13. (In Russ.)].
16. Smorenburg C.H., de Groot S.M., van Leeuwen-Stok A.E. et al. A randomized phase III study comparing pegylated liposomal doxorubicin with capecitabine as first-line chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer: results of the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Group BOOG. *Ann Oncol* 2014;25(3):599–605. DOI: 10.1093/annonc/mdt588.
17. Alba E., Ruiz-Borrego M., Margeli M. et al. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(1):169–76. DOI: 10.1007/s10549-010-0860-9.
18. Sparano J.A., Makhson A.N., Semiglazov V.F. et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel significantly improves time to progression without additive cardiotoxicity compared with docetaxel monotherapy in patients with advanced breast cancer previously treated with neoadjuvant-adjuvant anthracycline therapy: results from a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4522–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5013.
19. Kurtz J.E., Rousseau F., Meyer N. et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin-cyclophosphamide combination as first-line chemotherapy in older metastatic breast cancer patients. *Oncology* 2007;73(3–4):210–4. DOI: 10.1159/000127411.
20. Trudeau M.E., Clemons M.J., Provencher L. et al. Phase II multicenter trial of anthracycline rechallenge with pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide for first-line therapy of metastatic breast cancer previously treated with adjuvant anthracyclines. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5906–10. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.7504.
21. Verill M.W., Lee J., Cameron D.A. et al. Anglo-Celtic IV: first results of a UK National Cancer Research Network randomized phase III pharmacogenetic trial of weekly compared to 3 weekly paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (ABC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007;25:33s. Abstract LBA1005.
22. Seidman A., Berry D., Cirrincione C. et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly (w) paclitaxel via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3 h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER-2 positive metastatic breast cancer and randomized for T in HER-2 normal MBC. *Proc ASCO* 2004;22:6s. Abstract 512.
23. Leonardi V., Palmisano V., Pepe A. et al. Weekly pegylated liposomal doxorubicin and paclitaxel in patients with metastatic breast carcinoma: a phase II study. *Oncol Lett* 2010;1(4):749–53. DOI: 10.3892/ol\_00000131.
24. Seidman A.D., Brufsky A., Ansari R.H. et al. Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel (GD) compared to capecitabine plus docetaxel (CD) with planned crossover to the alternate single agent in metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):15s. Abstract 1000.
25. Rivera E., Valero V., Arun B. et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3249–54. DOI: 10.1200/JCO.2003.03.111.
26. Adamo V., Lorusso V., Rossello R. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and gemcitabine in front-line treatment of recurrent/metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *Br J Cancer* 2008;98(12):1916–21. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604409.
27. Fabi A., Ferretti G., Papaldo P. et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine: a phase II study in anthracycline-na ve and anthracycline pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57(5):615–23. DOI: 10.1007/s00280-005-0116-2.
28. Franchina T., Adamo B., Ricciardi G.R. et al. Activity of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in triple negative breast cancer with skin involvement: two case reports. *Cancer Biol Ther* 2012;13(7):472–6. DOI: 10.4161/cbt.19593.
29. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse

- and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177–82.
30. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244(4905):707–12.
31. Gunnarsdottir K., Jensen M.B., Zahrieh D. et al. CEF is superior to CMF for tumors with topoisomerase II gene alterations: a STEPP (subpopulation treatment effect pattern plot) analysis on Danish breast cancer cooperative group study 89D. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):S46. Abstract 1023.
32. Tanner M., Isola J., Wiklund T. et al. Topoisomerase II gene amplification predicts favorable treatment response to tailored and dose-escalated anthracycline-based adjuvant chemotherapy in HER-2/neu-amplified breast cancer: Scandinavian Breast Group Trial 9401. *J Clin Oncol* 2006;24(16):2428–36. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.9264.
33. Knoop A.S., Knudsen H., Balslev E. et al. Retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7483–90. DOI: 10.1200/JCO.2005.11.007.
34. Coon J.S., Marcus E., Gupta-Burt S. et al. Amplification and overexpression of topoisomerase II predict response to anthracycline-based therapy in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(4):1061–7.
35. Slamon D.J., Mackey J., Robert N. et al. Role of anthracycline-based therapy in the adjuvant treatment of breast cancer: efficacy analysis determined by molecular subtypes of the disease. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(suppl 1):S5. Abstract 13.
36. Keefe D.L. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95(7):1592–1600.
37. Christodoulou C., Kostopoulos I., Kalofonos H.P. et al. Trastuzumab combined with pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *Oncology* 2009;76(4):275–85. DOI: 10.1159/000207504.
38. Kim E., Gaiotti D.A., Volm M.D. et al. Reversible cardiotoxicity from pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab: results from 2 prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88:S204. Abstract 5058.
39. Andreopoulou E., Gaiotti D., Kim E. et al. Feasibility and cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin plus trastuzumab in heavily pretreated patients with recurrent HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007;7(9):690–6. DOI: 10.3816/CBC.2007.n.028.
40. Chia S., Clemons M., Martin L.A. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2773–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.8331.
41. Stickeler E., Klar M., Watermann D. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER2/neu positive metastatic breast cancer: a multicenter phase II trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(3):591–8. DOI: 10.1007/s10549-008-0306-9.
42. Wolff A.C., Wang M., Li H. et al. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(1):111–20. DOI: 10.1007/s10549-010-0838-7.
43. Martin M., Sánchez-Rovira P., Muñoz M. et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide and trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients: efficacy and cardiac safety from the GEICAM/2004-05 study. *Ann Oncol* 2011;22(12):2591–6. DOI: 10.1093/annonc/mdr024.
44. Pivot X., Asmar L., Buzdar A.U. et al. A unified definition of clinical anthracycline resistance breast cancer. *Br J Cancer* 2000;82(3):529–34. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0958.
45. Andre F., Bachelot Th.D., Campone M. et al. Array CGH and DNA sequencing to personalize targeted treatment of metastatic breast cancer (MBC) patients (pts): A prospective multicentric trial (SAFIR01). ASCO 2013. Abstract 511.
46. Le Tourneau Ch., Delord J.P., Goncalves A. et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1324–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00188-6.
47. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A. et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):792–99. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.098.
48. Keller A., Mennel R.G., Georgoulis V.A. et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3893–901. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.157.
49. Krell J. What is the evidence for rechallenging with anthracyclines or taxanes in metastatic breast cancer? A review of the data. *J Clin Oncol* 2009;27(15S). Abstract 1072.
50. Al-Batran S., Scholz M., Jäger E. Anthracycline-rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in previously treated patients with metastatic breast cancer (MBC): A meta-analysis using pooled individual data from four prospective trials. *J Clin Oncol* 2009;27(15S). Abstract 1047.
51. Al-Batran S.E., Gunter M., Pauligk C. et al. Anthracycline rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis using individual data from four prospective trials. *Br J Cancer* 2010;103(10):1518–23. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605961.

## Эволюция системного лечения гормонозависимого рака молочной железы: от чередования препаратов к комбинированной терапии

Е. Н. Имянитов

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

Контакты: Евгений Наумович Имянитов [evgeny@imyanitov.spb.ru](mailto:evgeny@imyanitov.spb.ru)

Современные стандарты лечения гормонозависимых опухолей — рака молочной железы (РМЖ) и рака предстательной железы — подразумевают последовательное назначение эндокринной терапии и цитостатических препаратов: подобная практика основывается на представлениях о том, что применение антагонистов сигнального каскада стероидных гормонов останавливает деление опухолевых клеток и делает их нечувствительными к другим разновидностям терапии. Следует понимать, что многие концептуальные исследования по данной проблеме были выполнены десятки лет назад, при этом зачастую в них использовались недостаточно эффективные лекарственные препараты, лабораторные тесты и т. д. В настоящее время стали появляться примеры сочетанного применения эндокринной терапии и других лекарственных средств. Клиническое исследование, в котором доцетаксел (6 циклов) назначался одновременно с андрогенной абляцией, продемонстрировало значительное увеличение продолжительности жизни мужчин с метастатическим раком предстательной железы. Сочетанное использование эверолимуса и экземестана привело к достоверному улучшению результатов лечения пациенток с РМЖ. В настоящее время проводятся активные исследования ингибиторов циклинзависимых киназ. Назначение препаратов этого класса в самом начале эндокринной терапии РМЖ может заметно задерживать формирование резистентности к антагонистам сигнального каскада эстрогенов.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рак предстательной железы, эндокринная терапия, ингибиторы циклинзависимых киназ, CDK, mTOR

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-46-51

### Evolution of systemic treatment for hormone-sensitive breast cancer: from sequential use of single agents to the upfront administration of drug combinations

E. N. Imyanítov

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

Current standards of treatment of endocrine-dependent cancers (breast cancer (BC), prostate cancer) imply sequential use of endocrine therapy and cytotoxic agents: it is believed, that steroid hormone antagonists cease the division of transformed cells and therefore make them resistant to other therapeutic modalities. It is important to recognize that conceptual investigations in this field were carried out dozens of years ago, and often involved relatively non-efficient drugs, imperfect laboratory tests, etc. There are several recent examples of combined use of endocrine therapy and other compounds. The addition of docetaxel (6 cycles) to androgen deprivation resulted in significant improvement of overall survival in men with metastatic prostate cancer. Clinical trial involving the combined use of exemestane and everolimus demonstrated promising results. There are ongoing studies on inhibitors of cyclin-dependent kinases. Use of these drugs in the beginning of endocrine therapy may significantly delay resistance to the antagonists of estrogen signaling.

**Key words:** breast cancer, prostate cancer, endocrine therapy, inhibitors of cyclin-dependent kinases, CDK, mTOR

Истина рождается как ересь,  
а умирает как предрассудок.  
Г. Гегель

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является исключительно частым заболеванием — в развитых странах жертвой РМЖ становится каждая 10-я женщина,

а по некоторым расчетам риск этой патологии достигает даже более высоких показателей (1:8, т. е. примерно 12 %). Примерно 2/3 карцином молочной железы не в полной мере отвечают критериям злокачественности: они сохраняют определенную зависимость от гормональной стимуляции, т. е. не обладают абсолютной способностью к автономному росту. Таким образом, гормонозависимые опухоли молочной желе-

зы сохраняют, с определенными оговорками, отдельные признаки доброкачественных новообразований. Подобная аналогия согласуется с их клиническим течением: хорошо известно, что те опухоли молочной железы, которые экспрессируют рецепторы эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), отличаются относительно медленными темпами прогрессирования заболевания [1, 2].

Примечательно, что существует определенная параллель между клинико-биологическими характеристиками ER/PR-позитивного РМЖ и рака предстательной железы: оба заболевания являются лидерами в структуре онкологической заболеваемости (у женщин и мужчин соответственно), отличаются умеренной степенью агрессивности, хорошим ответом на эндокринную абляцию и невысокой чувствительностью к цитостатической терапии. Основные принципы лечения гормоночувствительных опухолей были сформулированы много десятилетий назад и сыграли ключевую роль в развитии клинической онкологии. В подавляющем большинстве случаев лечение гормонозависимого рака начинается с эндокринной терапии, которая зачастую позволяет добиться стойких и длительных ремиссий, а также максимально отсрочить назначение токсической цитостатической терапии. Современный арсенал антигормональных лекарственных субстанций достаточно широк — он предоставляет возможность избежать применения цитостатиков в течение достаточно длительных промежутков времени. Таким образом, последовательное применение противоопухолевых препаратов, начинающееся с нескольких линий эндокринной монотерапии и подразумевающее использование других лекарственных средств лишь на поздних этапах лечения, длительное время являлось основным подходом к терапии гормонозависимых опухолей [3–6]. В настоящий момент мы являемся свидетелями пересмотра некоторых догм клинической онкологии: за последние несколько лет стали накапливаться свидетельства в пользу того, что комбинирование эндокринной терапии с другими лекарственными препаратами на самых ранних этапах лечения заболевания может быть ассоциировано со значительным улучшением безрецидивной и общей продолжительности жизни онкологических пациентов.

#### **История комбинирования эндокринной терапии с другими лекарственными препаратами**

Появление эндокринной терапии принято ассоциировать с именем британского хирурга G. T. Beatson, который впервые выполнил удаление яичников у пациентки с РМЖ и достиг ремиссии заболевания. К сожалению, подобные эффекты почти всегда носили неполный и непродолжительный характер [7, 8]. Первые послевоенные десятилетия были отмечены разработкой нескольких цитостатических препаратов,

показавших многообещающие результаты при лечении РМЖ; опять же, в подавляющем большинстве случаев выраженность ответа опухоли на лечение была умеренной, при этом комбинирование нескольких цитостатиков зачастую приводило к значительному увеличению эффектов [9]. Неудивительно, что сразу после появления лекарственных способов эндокринной абляции опухоли, в частности тамоксифена [10], появились ожидания, что сочетанное назначение антагониста ER и химиопрепаратов приведет к многократному усилению противоопухолевого воздействия. Можно с уверенностью сказать, что эти надежды не оправдались: ни в одном из исследований не было зафиксировано явного, очевидного превосходства химиогормональной терапии по сравнению с последовательным применением цитостатиков и тамоксифена. Отсутствие клинически значимого синергизма принято объяснять тем, что тамоксифен сдерживает деление клеток РМЖ, — считается, что клеточная пролиферация является условием для действия цитостатических препаратов [11].

Следует заметить, что работы по химиогормональной терапии РМЖ были прекращены еще в 1980-х гг., поэтому их ограничения представляются абсолютно очевидными. Во-первых, в то время арсенал эндокринной терапии РМЖ исчерпывался тамоксифеном и овариэктомией; считается, что препараты нового поколения, в частности ингибиторы ароматазы или фулвестрант, обладают значительно большей эффективностью в отношении угнетения сигнального каскада стероидных гормонов. Во-вторых, многие из ранних исследований по химиогормональной терапии планировались без достаточной статистической проработки, поэтому они включали небольшое число пациенток. В-третьих, способы прогнозирования гормональной чувствительности опухоли, применявшиеся 30 лет назад, с позиций сегодняшнего дня представляются весьма неточными: соответствующие клинические исследования проводились до внедрения иммуногистохимического тестирования на статус ER и PR, а также до идентификации онкогена HER-2. В-четвертых, ни одно из исследований не предусматривало единственно правильную постановку вопроса, а именно анализ общей продолжительности жизни у пациенток, которые получали тамоксифен и цитостатическую терапию одновременно, по сравнению с женщинами, получавшими абсолютно те же препараты не в комбинации, а последовательно.

Выполнение подобных исследований в отношении похожей по патогенезу опухоли — рака предстательной железы — представляется еще более затруднительным. В частности, в отношении многих заболевших мужчин применяется хирургический метод кастрации, что делает эндокринную абляцию необратимой. Помимо этого, арсенал химиопрепаратов, применяющихся

для лечения карцином предстательной железы, несопоставимо меньше по сравнению со спектром РМЖ-специфических цитостатиков [3]. Еще одна трудность заключается в характере прогрессии карцином предстательной железы, при которой зачастую отсутствуют видимые опухолевые очаги и вся оценка эффекта сводится к мониторингу уровня простатспецифического антигена. Тем больший интерес вызывает исследование, данные которого опубликованы в 2015 г. С. Sweeney и соавт. [12]. В этой работе контрольная группа мужчин с метастатическим раком предстательной железы получала стандартное лечение, а именно андрогенную депривацию с момента постановки диагноза, с последующей возможностью назначения доцетаксела после исчерпания эффекта эндокринной абляции. В экспериментальной группе пациентов доцетаксел (6 циклов) применялся в самом начале лечения вместе с эндокринной депривацией. Различия в общей продолжительности жизни больных оказались колоссальными: лишь 44,0 мес в контрольной группе по сравнению с 57,6 мес у мужчин, получавших химиогормональную терапию.

Таким образом, концепция неприемлемости сочетания эндокринной терапии с другими лекарственными воздействиями начинает постепенно подвергаться пересмотру. Примечательно, что уже сейчас стандарты лечения РМЖ предусматривают комбинированное применение эндокринных препаратов с другими лекарственными субстанциями.

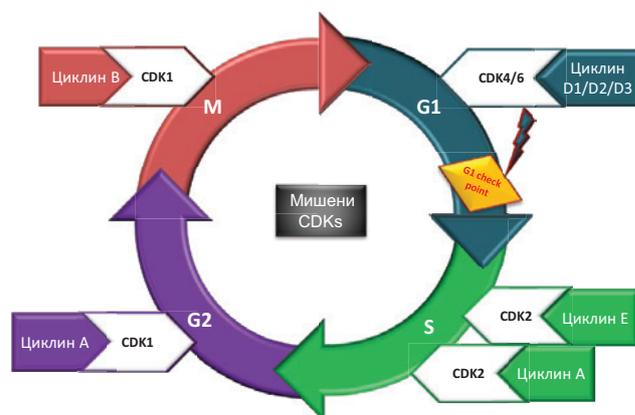
### Сочетание эндокринной терапии с ингибиторами киназы mTOR

Фермент mTOR (mammalian target of rapamycin) относится к семейству серин-треониновых киназ. Считается, что mTOR участвует в поддержании жизнеспособности клеток. В неблагоприятных физиологических условиях – при недостатке питательных веществ, нарушении баланса регуляторных сигналов, воздействии вредных факторов – клетки запускают программу самоустранения. mTOR выступает в качестве противовеса процессам клеточной гибели, поддерживая жизнеспособность клетки даже в стрессовых обстоятельствах [13]. Патогенез злокачественной трансформации напрямую сопряжен с гиперактивацией этой киназы, поэтому применение ингибиторов mTOR зачастую сопровождается противоопухолевым эффектом. Существенно, что активация mTOR вовлечена в формирование резистентности клеток РМЖ к эндокринной терапии [14]. В рамках клинических испытаний ингибитора mTOR эверолимуса было выполнено несколько исследований, в которых данный препарат назначался совместно с ингибитором ароматазы экземестаном. В исследованиях включались пациентки, которые ранее получали нестероидные ингибиторы ароматазы. Было установлено, что сочетание

эндокринной и mTOR-специфической терапии приводит к достоверному улучшению результатов лечения, в частности увеличению времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни пациенток [15–17].

### Клеточный цикл: перспективная мишень для противоопухолевой терапии

Термин «клеточный цикл» многими воспринимается как синоним понятия «клеточное деление». На самом деле непосредственно клеточное деление приходится только на одну из фаз клеточного цикла, которая называется митотической (М) и включает в себя митоз и цитокинез. Под митозом понимают процесс удвоения хромосом, а под цитокинезом – непосредственное разделение клетки на два дочерних организма (см. рисунок).



Клеточный цикл

Деление клетки – это кульминация целого ряда подготовительных процессов. Период, когда клетка находится вне митоза, называется интерфазой. Интерфаза состоит из 3 фаз: G1, S и G2 (см. рисунок). Фаза G1, лингвистически отражающая 2 английских слова: gap – промежуток, а также growth – рост, используется для подготовки клетки к синтезу (удвоению) ДНК. В ходе фазы G1 активизируются биосинтетические процессы, увеличивается количество ряда органелл, возрастают размеры клетки. Фаза G1 не всегда заканчивается продолжением клеточного цикла – при поступлении соответствующих регуляторных сигналов клетка может переходить в состояние «покоя», т.е. выходить из процесса деления, – эту фазу называют G0. Фаза G0 может носить как обратимый, так и необратимый характер. Центральным звеном клеточного цикла является фаза S (synthesis), во время которой происходит репликация генетического материала. Следующая фаза клеточного цикла – G2 – заключается в непосредственной подготовке к митозу [18, 19].

В норме каждый компонент клеточного цикла прецизионно регулируется сигналами, поступающими

извне. Помимо этого, в ходе клеточного цикла постоянно осуществляется «контроль качества»: в случае наступления неблагоприятных условий, появления ошибок синтеза биомолекул, накопления поврежденных ДНК и т. д. процесс деления клетки останавливается. Регуляция клеточного цикла осуществляется белками, которые называются циклинами, — именно увеличение их экспрессии, вызванное внешними пролиферативными сигналами, является пусковым механизмом для прохождения клеткой очередной фазы клеточного цикла. Биологическая роль белков-циклинов заключается в активации ферментов, которые получили название «циклинзависимые киназы» (cyclin-dependent kinases, CDKs). CDKs выполняют свою функцию посредством фосфорилирования белков, напрямую вовлеченных в прохождение клеткой различных фаз клеточного цикла [18, 19].

Нормальная клетка не имеет «встроенной» программы деления. Любой многоклеточный организм обладает целым комплексом механизмов, обеспечивающих контроль количества клеток. Клеточная пролиферация может стимулироваться самыми различными воздействиями, в частности гормонами, паракринными факторами, нейротрофическими сигналами и т. д. При наличии неблагоприятных условий — недостатка питательных веществ, гипоксии, избытка вредных химических или физических воздействий — нормальные клетки обычно запускают защитные программы, приостанавливающие клеточный цикл. В опухолевых клетках, в отличие от нормальных, эти свойства значительно видоизменены. Во-первых, трансформированные клетки делятся вне зависимости от поступления внешних стимулов, т. е. организм теряет возможность контролировать пролиферацию опухолевого клона. Во-вторых, опухолевые клетки утрачивают способность к блокировке клеточного цикла в ответ на неблагоприятные воздействия [20].

В регуляции клеточного цикла участвуют десятки молекул, при этом нарушения многих из них могут играть существенную роль в процессах злокачественной трансформации. Например, некоторые опухоли характеризуются увеличением экспрессии циклина D1, который является кофактором CDK4/6 и стимулирует переход клетки из фазы G1 в фазу S. В карциномах молочной железы, особенно ER-положительных новообразованиях, зачастую наблюдается амплификация генов *CDK*. Для CDKs существуют не только физиологические активаторы, но и физиологические ингибиторы. Например, белок p16INK4A (*CDKN2A*) в норме сдерживает прохождение клетки по клеточному циклу. В опухолях человека может наблюдаться инактивация гена *p16INK4A*, приводящая к неконтрольному делению клеток. Белок RB1 получил свое название от редкого онкологического заболевания — ретинобластомы; действительно, он был

идентифицирован в ходе изучения этой необычной разновидности опухолей. Оказалось, что белок RB1 способен сдерживать вход клетки в фазу синтеза ДНК. В случае фосфорилирования CDK4/6 белок RB1 теряет свои супрессорные свойства, и клетка приобретает способность к делению. Такой же эффект отмечается и при мутационной инактивации белка RB1, наблюдаемой во многих разновидностях новообразований [21, 22].

Представления о причастности CDKs к процессам злокачественной трансформации подтверждаются модельными экспериментами. Мыши, у которых посредством генно-инженерных манипуляций нокаутирован ген *CDK4*, становятся менее чувствительными к воздействию канцерогенов. Применение различных ингибиторов CDKs замедляет деление опухолевых клеток в условиях *in vitro*, а также приводит к регрессии новообразований у экспериментальных животных [21, 22].

#### Разработка ингибиторов циклинзависимых киназ

Первые экспериментальные ингибиторы CDKs стали появляться примерно четверть века назад, однако они не отличались достаточной специфичностью и угнетали ферментативную активность целого ряда CDKs. Это приводило к значительным побочным эффектам и препятствовало успешному использованию подобных препаратов для лечения онкологических заболеваний. Еще в начале 1990-х гг. совокупность экспериментальных данных указывала на то, что среди CDKs именно CDK4/6 представляются наиболее перспективными мишенями для таргетной терапии рака. Первый CDK4/6-специфический ингибитор был разработан в рамках исследований компании Parke-Davis, являющейся филиалом Pfizer, и получил название палбоциклиб [23–27]. Данная субстанция показала заметный противоопухолевый эффект в опытах на культурах клеток и в исследованиях на животных. Примечательно, что в экспериментах с клетками РМЖ палбоциклиб демонстрировал предпочтительную активность по отношению к карциномам люминального типа (ER+/HER-2-); по-видимому, это связано с тем, что в люминальных опухолях молочной железы, как правило, сохраняется присутствие белка RB1, и, следовательно, применение ингибитора CDK4/6 позволяет задействовать этот белок для остановки деления опухолевых клеток [28].

Примечательной особенностью испытаний палбоциклиба для лечения РМЖ являлось то, что экспериментальное применение этого препарата предусматривалось уже в 1-й линии терапии. Исследование относилось к категории II фазы и включало пациенток с метастатическим РМЖ, опухоли которых экспрессировали ER, но при этом были негативны в отношении активации гена *HER-2*. Больные экспериментальной группы получали комбинированную

терапию — палбоциклиб (циклы по 28 дней, состоящие из 3-недельного приема препарата (125 мг/день) и 7-дневного перерыва) в сочетании с непрерывным приемом летрозолола (2,5 мг/день); пациентки контрольной группы принимали только летрозол. Изначально исследование предусматривало работу с 2 категориями больных — 1-я включала все случаи метастатического РМЖ с фенотипом ER+/HER-2-, а вторая подразумевала «обогащение» пациенток по потенциальным маркерам чувствительности к ингибиторам CDK4/6 (амплификация циклина D1 и/или утрата p16). Промежуточный анализ выявил, что селекция случаев РМЖ на основе молекулярных маркеров не принесла ожидаемых результатов, поэтому набор данной группы больных был прекращен. В 2015 г. были опубликованы первые результаты этого исследования: время до прогрессирования заболевания составило 20,2 мес в экспериментальной группе пациенток по сравнению с 10,2 мес в группе контроля [29]. Аналогичные результаты были получены в исследовании III фазы, результаты которого были недавно представлены на ежегодной конференции ASCO: в экспериментальной группе время до прогрессирования достигло 24,8 мес по сравнению с 14,5 мес в группе контроля [30]. Помимо этого, палбоциклиб испытывается в комбинации с фулвестрантом на тех женщинах, заболевание которых прогрессирует на фоне предшествующей эндокринной терапии. В рамках исследования III фазы уже получены промежуточные результаты: при комбинированной терапии время до прогрессирования достигло 9,5 мес, а при изолированном применении фулвестранта этот показатель составил всего 4,6 мес [31].

В настоящее время на разных стадиях разработки и клинических испытаний находится несколько экспериментальных ингибиторов CDKs [18, 21, 22, 25, 27].

Спектр их потенциального применения не ограничивается РМЖ и подразумевает достаточно широкий перечень опухолей. В целом CDKs представляются очень перспективной мишенью для противоопухолевой терапии, поэтому к работам в этой области привлечено большое внимание специалистов.

### Заключение

Успех клинических испытаний палбоциклиба может оказаться поворотной точкой в разработке стратегии эндокринной терапии РМЖ. До появления палбоциклиба многие пациентки с ER+/HER-2- РМЖ получали эндокринную монотерапию (тамоксифен или ингибиторы ароматазы) в качестве лечения 1-й линии; считалось, что подобная стратегия позволяет контролировать течение заболевания на протяжении длительного промежутка времени, при этом сохраняя в резерве достаточно большой арсенал дальнейших терапевтических опций. Появление палбоциклиба предлагает совершенно иной подход, при котором эндокринная терапия «интенсифицируется» в самом начале лечения.

Разумеется, следует понимать, что многие вопросы, сопряженные с использованием ингибиторов CDKs, пока находятся на стадии изучения. В какой степени их применение в сочетании с эндокринной терапией увеличивает общую продолжительность жизни пациенток? Как отражается комбинирование эндокринной терапии с ингибиторами CDKs на качестве жизни пациенток в течение всего периода лечения РМЖ? Как влияет применение палбоциклиба при лечении ER+/HER-2- РМЖ на эффективность последующих линий терапии? Каковы перспективы использования ингибиторов CDKs в адъювантной терапии? Ожидается, что ответы на эти вопросы будут получены в самое ближайшее время.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Рак молочной железы. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2014. [Semiglazov V.F., Semiglazov V.V. Breast cancer. Moscow: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig, 2014. (In Russ.).]
2. Imyanitov E.N., Hanson K.P. Mechanisms of breast cancer. *Drug Discovery Today Dis Mech* 2004;1:235–45.
3. Vaishampayan U.N. Sequences and combinations of multifaceted therapy in advanced prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2015;27(3):201–8. DOI: 10.1097/CCO.000000000000187.
4. Martin M., Lopez-Tarruella S., Gilarranz Y.J. Endocrine therapy for hormone treatment-na ve advanced breast cancer. *Breast* 2016;28:161–6. DOI: 10.1016/j.breast.2016.05.015.
5. Recine F., Sternberg C.N. Hormonal therapy and chemotherapy in hormone-naive and castration resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2015;4(3):355–64. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4683.2015.04.11.
6. Sini V., Cineri S., Conte P. et al. Endocrine therapy in post-menopausal women with metastatic breast cancer: from literature and guidelines to clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:57–68. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.02.008.
7. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104.
8. Clarke M.J. Ovarian ablation in breast cancer, 1896 to 1998: milestones along hierarchy of evidence from case report to Cochrane review. *BMJ* 1998;317(7167):1246–8.
9. Canellos G.P., Devita V.T., Gold G.L. et al. Cyclical combination chemotherapy for advanced breast carcinoma. *Br Med J* 1974;1(5901):218–20.
10. Cole M.P., Jones C.T., Todd I.D. A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer* 1971;25(2):270–5.
11. Pritchard K.I. Combining endocrine agents with chemotherapy: which patients and what sequence? *Cancer* 2008;112(3 Suppl):718–22. DOI: 10.1002/cncr.23189.
12. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al.

- Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.
13. Chong Z.Z. mTOR: a novel therapeutic target for diseases of multiple systems. *Curr Drug Targets* 2015;16(10):1107–32.
14. Nicolini A., Ferrari P., Kotlarova L. et al. The PI3K-Akt-mTOR pathway and new tools to prevent acquired hormone resistance in breast cancer. *Curr Pharm Biotechnol* 2015;16(9):804–15.
15. Baselga J., Campone M., Piccart M. et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(6):520–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653.
16. Beck J.T., Hortobagyi G.N., Campone M. et al. Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR+, HER-2– advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(3):459–67. DOI: 10.1007/s10549-013-2814-5.
17. Piccart M., Hortobagyi G.N., Campone M. et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014;25(12):2357–62. DOI: 10.1093/annonc/mdu456.
18. Santo L., Siu K.T., Raje N. Targeting cyclin-dependent kinases and cell cycle progression in human cancers. *Semin Oncol* 2015;42(6):788–800. DOI: 10.1053/j.semincol.2015.09.024.
19. Poon R.Y. Cell cycle control: a system of interlinking oscillators. *Methods Mol Biol* 2016;1342:3–19. DOI: 10.1007/978-1-4939-2957-3\_1.
20. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57–70.
21. VanArsdale T., Boshoff C., Arndt K.T., Abraham R.T. Molecular pathways: targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2015;21(13):2905–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0816.
22. O’Leary B., Finn R.S., Turner N.C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(7):417–30. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.26.
23. Murphy C.G., Dickler M.N. The role of CDK4/6 inhibition in breast cancer. *Oncologist* 2015;20(5):483–90. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0443.
24. Clark A.S., Karasic T.B., DeMichele A. et al. Palbociclib (PD0332991) – a selective and potent cyclin-dependent kinase inhibitor: a review of pharmacodynamics and clinical development. *JAMA Oncol* 2016;2(2):253–60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4701.
25. DiPippo A.J., Patel N.K., Barnett C.M. Cyclin-dependent kinase inhibitors for the treatment of breast cancer: past, present, and future. *Pharmacotherapy* 2016;36(6):652–67. DOI: 10.1002/phar.1756.
26. Ettl J. Palbociclib: first CDK4/6 inhibitor in clinical practice for the treatment of advanced HR-positive breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2016;11(3):174–6. DOI: 10.1159/000447417.
27. Sherr C.J., Beach D., Shapiro G.I. Targeting CDK4 and CDK6: from discovery to therapy. *Cancer Discov* 2016;6(4):353–67. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0894.
28. Finn R.S., Dering J., Conklin D. et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009;11(5):R77. DOI: 10.1186/bcr2419.
29. Finn R.S., Crown J.P., Ettl J. et al. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):67. DOI: 10.1186/s13058-016-0721-5.
30. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. et al. PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2– advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl). Abstract 507.
31. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicenter, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.

## Оценка возможностей цитологического метода диагностики аденокарциномы по материалу с шейки матки

О.Г. Григорук<sup>1-3</sup>, Т.М. Черданцева<sup>3</sup>, Т.А. Москвина<sup>2</sup>, Л.М. Базулина<sup>2</sup>, К.В. Шульц<sup>3</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 656038, Барнаул, проспект Ленина, 40

**Контакты:** Ольга Григорьевна Григорук [cytolakod@rambler.ru](mailto:cytolakod@rambler.ru)

Проведен анализ результатов цитологической диагностики 138 пациенток с аденокарциномой шейки матки. Цитологическая верификация аденокарциномы в материале, полученном с шейки матки, позволила установить как первичные аденокарциномы, так и метастатические поражения. Диагноз по материалу, взятому с шейки матки, соответствовал: 1) аденокарциноме эндометрия в 87 (63,0%) наблюдений; 2) аденокарциноме шейки матки – в 21 (15,2%); 3) метастазу рака яичника – в 18 (13,0%); 4) другим метастазам: аденокарциномы толстого кишечника у 6 (4,4%) пациенток, прямой кишки – у 2 (1,4%), аденогенного и перстневидно-клеточного рака желудка – у 3 (2,3%), а также муцинозной аденокарциномы неустановленного органа – у 1 (0,7%). Специфических характеристик для аденокарциномы шейки матки, эндометрия и яичника по результатам дискриминантного анализа не обнаружено. Метастатические аденокарциномы кишечного типа имеют характерное палисадообразное расположение клеток в комплексах, что позволяет верифицировать опухоль. Наличие перстневидных клеток позволяет диагностировать перстневидно-клеточный рак из желудка.

**Ключевые слова:** аденокарцинома, шейка матки, цитологическая диагностика, метастазы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-52-59

### Evaluated possibility of adenocarcinoma diagnostics under the cytological method by the uterine cervix material

O.G. Grigoruk<sup>1-3</sup>, T.M. Cherdantseva<sup>3</sup>, T.A. Moskvina<sup>2</sup>, L.M. Bazulina<sup>2</sup>, K.V. Shul'ts<sup>3</sup>, A.F. Lazarev<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Altay Branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 77 Nikitina St., Barnaul, 656049, Russia;

<sup>2</sup>Altay Regional Oncology Dispensary; 77 Nikitina St., Barnaul, 656049, Russia;

<sup>3</sup>Altay State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenina Prospect, Barnaul, 656038, Russia

The results of cytological diagnostics of 138 patients with adenocarcinoma of the uterine cervix were analyzed. Cytological verification of adenocarcinoma in specimens by the uterine cervix material allowed diagnosing as primary adenocarcinoma of the uterine cervix as well as metastatic lesions. The diagnose adenocarcinoma by the uterine cervix material was occurred in cases of 1) endometrioid carcinoma of 87 (63.0 %) patients; 2) endocervical carcinoma of 21 (15.2 %) patients; 3) metastases of serous ovarian carcinoma in 18 (13.0 %) cases; 4) other metastases—colon carcinoma of 6 (4.4 %) patients, rectal carcinoma 2 (1.4 %), glandular carcinoma including gastric signet ring cell carcinoma 3 (2.3 %), and mucinous carcinoma of unknown organs of 1 (0.7 %) patient. Particular features of the uterine cervix adenocarcinoma, endometrioid carcinoma and ovarian carcinoma due to data of discriminate analysis were not noticed. Metastatic intestinal adenocarcinoma has specific palisade-like cells located in complexes that allowed to verify carcinoma. Also, presence signet ring tumour cells allowed to diagnose the metastasis of gastric signet ring cell carcinoma.

**Key words:** the uterine cervix adenocarcinoma, cytological diagnostics, metastases

### Введение

Среди злокачественных опухолей шейки матки преобладающими формами опухоли являются плоскоклеточные раки, аденокарциномы отмечаются значительно реже. По данным литературы, за последние 50 лет аденокарциномы шейки матки (АШМ) стали диагностироваться чаще: в 1950–1960 гг. они составляли около 6 % карцином, в 1990 г. – около 12 %, в настоящее время – до 26 % [1–3]. Результаты лечения аденокарциномы хуже, чем при плоскоклеточном ра-

ке шейки матки, поэтому указание морфологического типа рака шейки матки на дооперационном этапе является обязательным. Возникновение и рост АШМ отличаются от морфогенеза плоскоклеточного рака, который достаточно хорошо изучен и успешно используется на практике. Аденокарцинома прорастает в строму шейки матки и по криптам распространяется вверх по стенке цервикального канала, что затрудняет забор материала на исследование и постановку диагноза. АШМ часто распространяется на тело матки

без поражения экзоцервикса. Эта анатомическая особенность затрудняет дифференциальную диагностику аденокарциномы *in situ* и инвазивной АШМ [4–7]. АШМ *in situ* является предшественником инвазивной аденокарциномы, интервал времени между ними составляет 7–13 лет [4, 5, 8–10]. Клинические симптомы при аденокарциноме *in situ* у большинства больных отсутствуют. Гинекологическое исследование, кольпоскопия, биопсия, а также эндоцервикальный кюретаж обычно недостаточно информативны в связи с локализацией в цервикальном канале, небольшими размерами поражения и трудностью получения достаточного для исследования количества материала, а также недооценкой исследователем гистологических и цитологических изменений [4, 5, 10, 11].

Исследователи из Японии Т. Umezawa и соавт. (2015) проанализировали 74 случая аденокарциномы *in situ* за 20-летний период для уточнения частоты ее выявления при скрининге рака шейки матки, оценки диагностических ошибок, оценки клеточных изменений, характеризующих аденокарциному *in situ*, и диагностической точности цитологического метода. Все препараты с цитологическим диагнозом аденокарциномы *in situ*, окрашенные по Папаниколау, были вслепую пересмотрены 6 цитотехнологами, включая авторов, не знающими окончательного гистологического диагноза. Диагностические ошибки были расценены как случаи гиподиагностики аденокарциномы *in situ*, определенные как неизмененные клетки эндоцервикса, атипия железистых клеток и интраэпителиальные клеточные изменения, а также гипердиагностики — инвазивной аденокарциномы и плоскоклеточного неороговевающего рака. В данном исследовании установлено, что основной причиной диагностических ошибок является недооценка клеточного состава микробиопсийного материала. Авторы считают, что цитологический метод имеет важное значение для диагностики АШМ *in situ* ввиду того, что материал более доступен для исследования [11]. Цитотехнологи и патологи должны знать цитологические особенности клеток при аденокарциноме *in situ* [11]. Она классифицируется на 3 подтипа: 1) типичный эндоцервикальный (пораженные клетки имеют умеренное количество цитоплазмы вблизи просвета железы с различным содержанием муцина); 2) интестинальный (богатые муцином бокаловидные и другие клетки); 3) эндометриоидный (отсутствие клеточного муцина).

По данным российских исследователей А.А. Сидорук и соавт. (2009), основное значение в выявлении аденокарциномы *in situ* также придается цитологическому методу исследования, гистологическое подтверждение АШМ *in situ* ( $n = 25$ ) зафиксировано у каждой 4-й больной с позитивным цитологическим заключением. Пересмотр гистологических препаратов и выполнение достаточного числа серийно-ступенча-

тых срезов, а также применение компьютерной морфоденситометрии ДНК ядер атипических эндоцервикальных клеток позволили подтвердить малигнизацию клеток [5].

Биопсия шейки матки при кольпоскопии необходима во всех случаях, поскольку гистологическому исследованию экзоцервикса в диагностике предраковых процессов принадлежит решающее значение. Для получения достоверных результатов рекомендуется проводить прицельную биопсию под контролем кольпоскопа из пораженных участков шейки матки. Существует биопсия 2 видов: точечная (прицельная, *punch biopsy*) и эксцизионная (расширенная, *excisional biopsy*). Чувствительность прицельной биопсии ниже на 50 % по сравнению с петлевой электроэксцизией [12].

При исключении первичных АШМ в цитологических препаратах возможна диагностика «вторичных» аденокарцином. Чаще всего аденокарциномы в цервикальном канале развиваются в связи с распространением аденокарциномы эндометрия. Также крайне затруднительна диагностика метастазов аденокарцином различных органов в шейку матки. Метастазы опухоли из других органов довольно-таки редки, но не исключена возможность метастазирования из яичников, желудочно-кишечного тракта и молочной железы [13]. Метастазирование различных опухолей в органы, происходящие из одного первоисточника — метаплазированного мюллерова эпителия, происходит чаще всего в яичники. В другие органы мюллеровой системы (тело матки, маточные трубы, шейка матки и влагалище) метастазирование опухолей отмечают редко. При отсутствии данных анамнеза о развитии первичных опухолей предположить метастаз в шейку матки из другого органа весьма затруднительно.

В доступной научной литературе отмечены немногочисленные сообщения о метастазах рака в шейку матки. В исследовательской работе G.J. Godfrey и соавт. (2010) сообщается о четвертом случае метастаза светлоклеточного почечно-клеточного рака в шейку матки, который был подобен полипу шейки матки у женщины в постменопаузе [13]. S. Proença и соавт. (2016) приводят данные о метастазах рака молочной железы в шейку матки: в одном случае представлен изолированный метастаз в шейку матки, в другом — диссеминированный метастатический процесс с вовлечением шейки матки. В обоих случаях клиническое обследование вызывало сомнения в развитии вторичной опухоли на шейке матки, однако дальнейшие исследования и неблагоприятный исход позволили утвердительно характеризовать процесс [14]. Я.В. Вишневская и соавт. (2006) описывают наблюдения 3 женщин в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, у которых выявлено довольно редкое метастатическое

поражение дольковым инфильтративным раком молочной железы матки, цервикального канала и шейки матки [15].

Таким образом, в доступных источниках научной литературы недостаточно освещены возможности цитологического метода при диагностике первичных и метастатических АШМ. Сведений о результатах цитологического исследования метастазов аденокарциномы различных органов в шейку матки в научной литературе нами не обнаружено.

### Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 138 женщин с диагнозом аденокарциномы, установленным цитологическим методом по материалу, полученному с шейки матки при гинекологическом осмотре. Пациентки проходили лечение в Алтайском краевом онкологическом диспансере в 2012–2015 гг. Материал с шейки матки окрашивали по методу Пап-пенгейма. Результаты цитологических исследований ретроспективно сопоставили с данными канцер-регистра Алтайского краевого онкологического диспансера и гистологического изучения биопсийного и операционного материала.

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft® Office Excel 2007 и Statistica Microsoft Windows, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). С помощью многофакторного анализа отбирали наиболее значимые цитологические показатели, оценивали влияние отобранных признаков для решения дифференциально-диагностических задач при установлении цитологического диагноза. С применением дискриминантного анализа статистически определяли признаки, позволяющие установить максимальные различия в группах пациенток с установленным цитологическим диагнозом АШМ [16]. Значимость особенностей клеток опухоли, включенных в модель для выполнения дискриминантного анализа, оценивали с использованием статистического F-критерия Фишера, для которого уровень значимости  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Установленный цитологически диагноз соответствовал: 1) аденокарциноме эндометрия – 87 (63,0 %) наблюдений; 2) АШМ – 21 (15,2 %); 3) метастазу рака яичника – 18 (13,0 %); 4) метастазам рака других органов: толстого кишечника – у 6 (4,4 %) пациенток, прямой кишки – у 2 (1,4 %), аденогенного и перстневидно-клеточного рака желудка – у 3 (2,3 %), а также муцинозной аденокарциномы неустановленного органа – у 1 (0,7 %) больной (табл. 1).

Средний возраст пациенток с диагнозом аденокарциномы эндометрия и метастаза серозного рака яичника составил  $60,68 \pm 6,21$  и  $60,08 \pm 13,67$  года соответственно, при метастазе из других органов –

Таблица 1. Диагноз, установленный по материалу, взятому с шейки матки

Диагноз	Число больных	
	n	%
Аденокарцинома шейки матки	21	15,2
Аденокарцинома эндометрия	87	63,0
Аденокарцинома яичника	18	13,0
Аденокарцинома, метастазирующая:		
из толстого кишечника	6	4,4
из прямой кишки	2	1,4
из желудка (в том числе метастаз перстневидно-клеточного рака – 1)	3	2,3
из неустановленного органа (муцинозная)	1	0,7
Всего	138	100

$62,25 \pm 13,86$  года. Больные с первичной АШМ отличались более молодым возрастом –  $48,13 \pm 14,35$  года (рис. 1).

Чаще всего диагноз аденокарциномы при цитологическом исследовании материала, полученного с шейки матки, устанавливали при прорастании в эндоцервикс рака эндометрия (табл. 2).

Материал для цитологического исследования из цервикального канала в настоящее время забирается с помощью щетки «Цервекс-Браш» и является весьма информативным для исследования. Показатель заболеваемости раком эндометрия на 100 тыс. женского населения в Алтайском крае в 2015 г. составил 37,3. Учитывая возросшее число пациенток с диагнозом рака эндометрия, показатель «грубого» прироста которого за 10 лет составил 53,5 %, в клинической практике значительно чаще стали диагностировать аденокарциному эндометрия по материалу с эндоцервикса. В группе рака шейки матки и яичника онкологическая заболеваемость ниже и составляет 24,2 и 18,8 на 100 тыс. женского населения, а показатель «грубого» прироста за 10 лет при этих формах рака составляет 13,1 и 13,3 % соответственно.

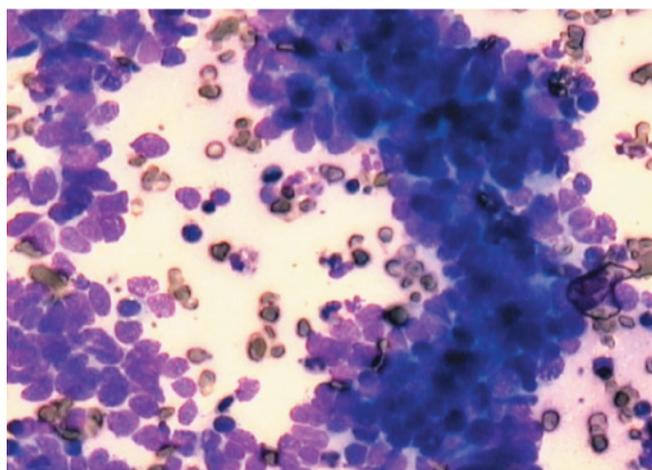
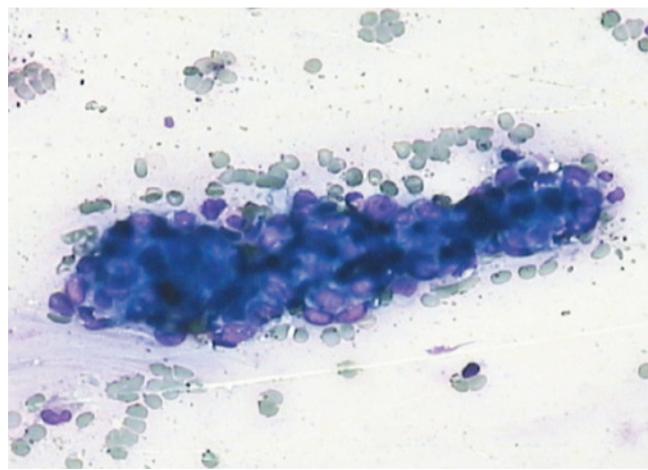
При изучении клеточного состава цитологических препаратов пациенток с высокодифференцированной аденокарциномой, происходящей из клеток эндоме-



Рис. 1. Средний возраст изучаемых пациенток

Таблица 2. Число женщин с установленным диагнозом аденокарциномы за изучаемый период

Год	Аденокарцинома				Всего
	шейки матки	тела матки	метастаз рака яичника	метастазы рака других органов	
2012	2	8	4	1	15
2013	5	18	3	2	28
2014	7	29	5	5	46
2015	7	32	6	4	49
<i>Всего</i>	<i>21</i>	<i>87</i>	<i>18</i>	<i>12</i>	<i>138</i>

Рис. 2. Клеточные структуры аденокарциномы эндометрия. Окрасивание по Паппенгейму.  $\times 400$ Рис. 3. Переход одного комплекса клеток опухоли в другой при раке эндометрия. Окрасивание по Паппенгейму.  $\times 200$ 

трия, отмечены скопления однородных клеток с ядрами небольших размеров, округлой или продолговатой формы, мелкозернистым или мелкоглыбчатым хроматином. Клетки опухоли расположены среди клеток плоского эпителия в виде мелких и крупных железисто-альвеолярных комплексов, гроздевидных структур с нерезко выраженными признаками злокачественности (рис. 2). Специфическим признаком, по нашим наблюдениям, при микроскопии препаратов можно было считать переход одного комплекса клеток опухоли в другой (см. рис. 2, рис. 3).

При умеренно- и низкодифференцированной формах аденокарциномы, происходящей из клеток эндометрия, признаки злокачественности в клетках выражены в полной мере. При умеренно-дифференцированной аденокарциноме наблюдали скопления опухолевых клеток в виде пластов, без четких клеточных границ, местами — наслаения клеток друг на друга, по периферии пластов клетки располагаются рядами. В части наблюдений отмечали комплексы клеток, пронизанные нейтрофилами. Ядра опухоли округлые и ровные, с четкими контурами. Хроматин ядер зачастую мелкозернистый или тонконитчатый.

Отмечен выраженный сдвиг ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра. Цитоплазма клеток нежнобазофильная, нередко видна слабая розовая зернистость, слизь. При низкодифференцированных аденокарциномах теряется способность образовывать железистые структуры. Клеточный состав отличается выраженным полиморфизмом. Ядра клеток более крупные, местами гигантских размеров. Контуров ядер неровные. Структура хроматина в основном гиперхромная, грубозернистая, местами петлистая. Ядра содержат гипертрофированные нуклеолы. Ядерно-цитоплазматическое соотношение резко изменено в сторону ядра. Цитоплазма клеток базофильной окраски. Имеются митозы и амитозы. Фон мазка имеет некротические признаки опухолевого диатеза, содержит кровь и гистиоциты. Присутствие гистиоцитов является косвенным признаком рака эндометрия. Высоко-, умеренно- и низкодифференцированные формы аденокарциномы эндометрия, диагностированной по цитологическому материалу с шейки матки, в окончательном диагнозе составили 34 (39,1 %), 46 (52,9 %) и 7 (8,0 %) наблюдений соответственно. I и II стадии заболевания у этих женщин установлены

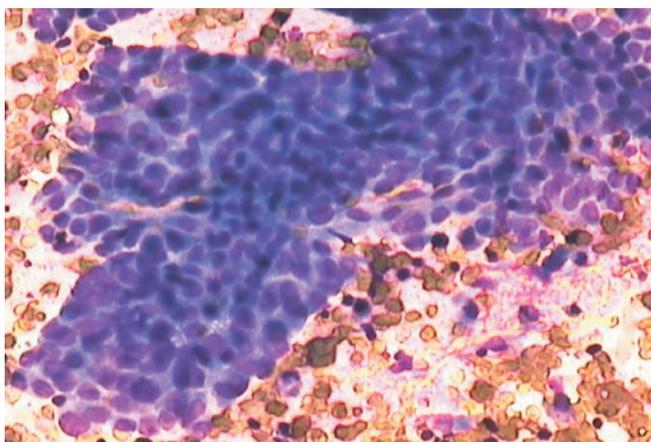


Рис. 4. Эндоцервикальный тип аденокарциномы шейки матки. Окрасивание по Паппенгейму.  $\times 400$

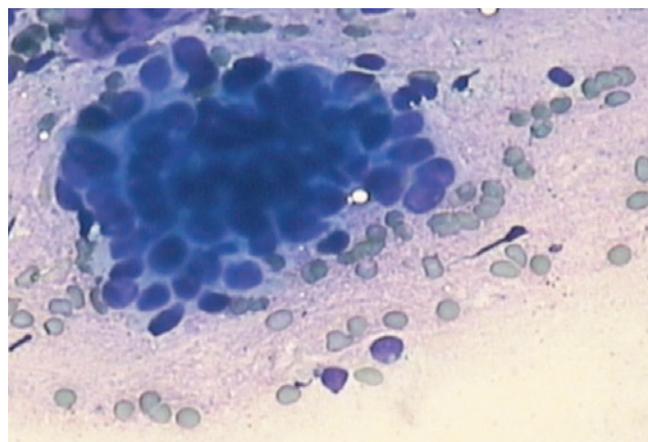


Рис. 5. Клеточные структуры аденокарциномы шейки матки *in situ*. Окрасивание по Паппенгейму.  $\times 1000$

в 30 и 22 наблюдениях, III и IV стадии – в 23 и 12 соответственно.

Первичная АШМ исходит из эпителия, выстилающего цервикальный канал. АШМ, диагностированная по цитологическому материалу с шейки матки, отмечена у женщин с I и II стадиями заболевания в 5 и 8 наблюдениях соответственно, с III стадией – у 3. Эндоцервикальный тип аденокарциномы установлен в 14 (87,5 %) случаях. В цитологических препаратах клетки образовывали железистоподобные гроздевидные структуры (рис. 4). Клеточные комплексы состояли из однородных мелких опухолевых клеток со скудной базофильной цитоплазмой. Присутствовали комплексы опухолевых клеток с выбивающимися по краю отдельными клетками в виде перьев. При понижении дифференцировки эндоцервикальной аденокарциномы в цитологических препаратах клетки располагались изолированно, отмечались голоядерные элементы и некротические признаки опухолевого диатеза. Специфических признаков, характерных для эндоцервикальной аденокарциномы, нами обнаружено не было.

В 2 (12,5 %) наблюдениях первичной АШМ установлен эндометриоидный подтип аденокарциномы. В цитологических препаратах отмечали железистоподобные структуры, идентичные по строению раку эндометрия.

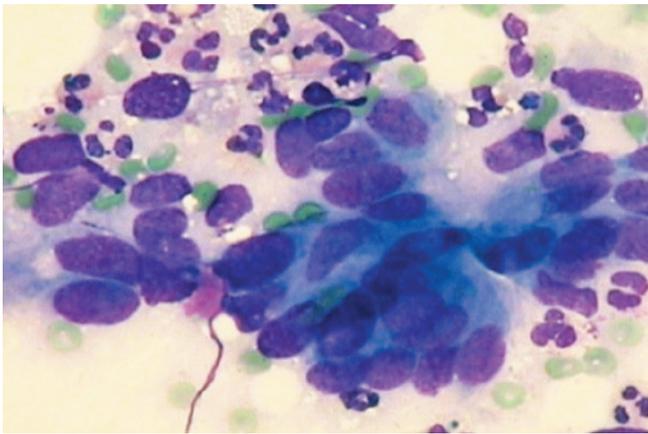
Дифференциальную диагностику первичной АШМ проводили с плоскоклеточным неороговевающим раком шейки матки, эндоцервикальной железистой гиперплазией и клетками эндометриального эпителия, которые наблюдали в цитологических препаратах с 1-го по 5-й день менструального цикла.

Цитологические признаки аденокарциномы *in situ* (5 наблюдений) от инвазивных форм АШМ в цитологических препаратах отличались менее выраженными признаками анаплазии и характеризовались следующими особенностями: комплексы опухолевых клеток в виде железистоподобных, папиллярных и палисадо-

образных структур; клетки округлой и цилиндрической формы с четкими границами. Клеточные скопления характеризовались гиперхромией ядер, в отличие от неизмененного цилиндрического эпителия. Ядра были округлой, овальной формы с глыбчатым хроматином (рис. 5). Фон препаратов был «чистым», в отличие от инвазивных форм АШМ, отсутствовали некротические признаки опухолевого диатеза.

После комплексного лечения рака яичника клетки серозной аденокарциномы в мазках с шейки матки обнаружены через 6 и 10 лет у 2 женщин, в остальных случаях присутствие клеточных комплексов аденокарциномы диагностировали параллельно с диагностикой серозного рака яичника. Наличие элементов рака яичников в мазках с шейки матки связано с инвазией в эндометрий или прохождением клеток опухоли через фаллопиевы трубы в полость матки и влагалище. Во всех случаях наблюдали серозную карциному яичника, других форм рака яичника не отмечали. Высокодифференцированная форма констатирована у 3 (16,7 %) женщин, умеренно-дифференцированная – также у 3 (16,7 %), в остальных наблюдениях клеточные комплексы были дегенеративно изменены, более характерны для низкодифференцированного варианта (66,6 %). При раке яичника в цитологических препаратах обнаруживали железистые и папиллярные структуры клеток опухоли. Фон препаратов был представлен эритроцитами, нейтрофильными гранулоцитами, признаки опухолевого диатеза отмечены лишь в 1 (5,6 %) наблюдении, псаммомные тельца не обнаружены. Признаков выраженной вакуолизации не было, только в 1 наблюдении присутствовало небольшое количество клеточных комплексов с признаками вакуолизации. Клеточные комплексы у 3 (16,7 %) пациенток имели вид, аналогичный эндометриальным аденокарциномам.

Цитологически диагностированные метастатические поражения шейки матки из других органов вклю-



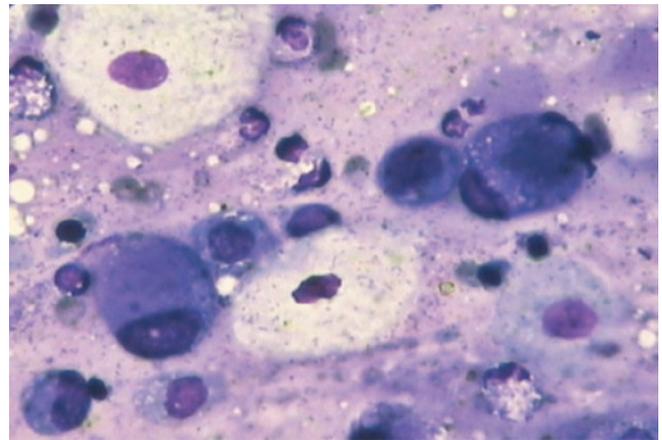
**Рис. 6.** Клеточные комплексы аденокарциномы из кишечника в цитологическом материале с шейки матки. Окрашивание по Паппенгейму.  $\times 400$

чали метастазы аденокарциномы из желудочно-кишечного тракта: при раке слепой, восходящей, двенадцатиперстной (по 1 наблюдению), ободочной и прямой кишки (2 и 3 случая), а также аденокарциноме желудка – 3 наблюдения, 1 из которых – перстневидно-клеточный рак. Метастазы аденокарциномы в шейку матки отмечали одновременно с диагностикой основного заболевания, только при аденокарциноме ободочной кишки метастаз возник через 2 и 3 года и при раке восходящей кишки через 6 лет после лечения. При изучении препаратов метастаза аденокарциномы кишечного типа установлено, что комплексы представлены высокими опухолевыми клетками с палисадообразным расположением ядер, подобно расположению клеток в кишечном эпителии (рис. 6).

В 2 препаратах метастаза аденокарциномы желудка в шейку матки в большом количестве отмечали неспецифические клеточные железистоподобные комплексы и обильные оксифильные слизистые массы, а также наблюдали единичные перстневидные клетки. При метастазе перстневидно-клеточной карциномы желудка в препарате с шейки матки присутствовали перстневидные клетки опухоли среди клеток плоского и цилиндрического эпителия (рис. 7). Клинические данные о пациентках способствовали точному диагнозу, так как исключали редко встречающиеся первичные АШМ кишечного типа и перстневидно-клеточный рак из желудка, цитологические признаки которых идентичны аналогичным местастатическим формам рака других органов.

В 1 наблюдении при метастазе муцинозной аденокарциномы первичный орган не установлен (рис. 8). В цитологических препаратах присутствовали клеточные комплексы высокодифференцированной аденокарциномы, однако слизистых масс не обнаружено.

Учитывая однотипность клеточных изменений при аденокарциномах различных органов, в которых

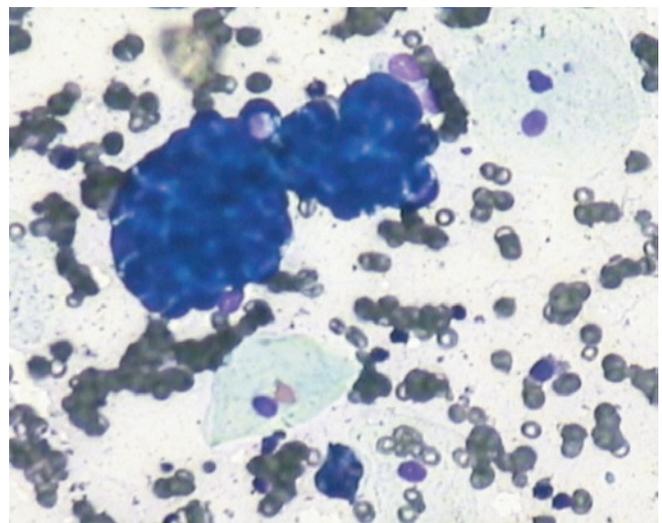


**Рис. 7.** Клетки перстневидно-клеточной карциномы желудка в препарате с шейки матки среди клеток плоского эпителия. Окрашивание по Паппенгейму.  $\times 1000$

больше общих черт, чем различий, нами предпринята попытка найти более значимые клеточные признаки для диагностики того или иного вида аденокарцином, а также найти различия между первичными и метастатическими аденокарциномами (табл. 3).

При проведении многофакторного анализа нами установлено (см. табл. 3), что в фактор 1 с максимальным значением факторного веса можно отнести палисадообразное расположение опухолевых клеток; в фактор 2 – присутствие изолированных опухолевых клеток округлой и перстневидной формы; в фактор 3 – комплексы клеток, пронизанные нейтрофилами (низкий факторный вес признака).

При выполнении дискриминантного анализа для отнесения пациенток к 1 из 2 групп – с АШМ и аденокарциномой эндометрия, затем с АШМ и аденокарциномой из яичника, а также АШМ и метастазами аденокарци-



**Рис. 8.** Клеточные комплексы аденокарциномы при метастазе муцинозной аденокарциномы из неустановленного органа. Окрашивание по Паппенгейму.  $\times 400$

Таблица 3. Распределение клеточных признаков (вариантов) аденокарциномы по факторам

Клеточный признак (вариант)	Факторный вес		
	фактор 1	фактор 2	фактор 3
1. Железистоподобные, железисто-альвеолярные, папиллярные, гроздевидные структуры			
2. Комплексы опухолевых клеток, переходящие один в другой		0,39	
3. Ядра овальной и округлой формы с неровным контуром			
4. Бесформенные пласты опухолевых клеток	-0,19		
5. Комплексы клеток, пронизанные нейтрофилами			0,37
6. Присутствие изолированных опухолевых клеток округлой и перстневидной формы		0,73	
7. Палисадообразное расположение опухолевых клеток	0,64		
8. Обильная цитоплазма			
9. Крупные, оптически пустые, различные по размеру вакуоли			
10. Слизистые массы секрета по препарату			
11. Признаки опухолевого диатеза			-0,19

**Примечания:** 1. Признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным. 2. Не приводятся показатели с незначительным факторным весом (пустые клетки).

Таблица 4. Значение F-критерия дискриминантных функций для построения классификации аденокарцином

Клеточный признак (переменная)	Значение F-критерия	p
1. Железистоподобные, железисто-альвеолярные, папиллярные, гроздевидные структуры	0,018	0,892939
2. Комплексы опухолевых клеток, переходящие один в другой	3,14	0,083206
3. Ядра овальной и округлой формы с неровным контуром	8,39	0,115671
4. Бесформенные пласты опухолевых клеток	1,22	0,275901
5. Комплексы клеток, пронизанные нейтрофилами	6,79	0,012371
6. Присутствие изолированных опухолевых клеток округлой и перстневидной формы	74,18	0,000489
7. Палисадообразное расположение опухолевых клеток	45,69	0,000000
8. Обильная цитоплазма	2,27	0,126016
9. Крупные, оптически пустые, различные по размеру вакуоли	1,76	0,295901
10. Слизистые массы секрета по препарату	1,12	0,175901
11. Признаки опухолевого диатеза	14,18	0,000489

**Примечание.** Признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным.

номы из различных органов – при использовании 11 исходных наиболее информативных показателей клеток опухоли коэффициенты полученных дискриминантных функций достоверны лишь при метастазировании аденокарцином в шейку матки (табл. 4).

Таким образом, из 11 переменных (клеточных признаков) с помощью дискриминантного анализа статистически достоверными определены только 4, которые

вносят максимальные различия между клеточным составом в данных группах больных (табл. 5).

### Заключение

Традиционная цитологическая диагностика позволяет достоверно устанавливать диагноз аденокарциномы в материале, полученном с шейки матки, является высокоинформативным методом для оценки

Таблица 5. Результаты дискриминантного анализа

Клетки опухоли	Доля правильной классификации, %
Аденокарцинома шейки матки	67,63
Аденокарцинома тела матки	89,43
Метастаз рака яичника	58,56
Метастаз рака других органов	99,01
Всего	86,03

как первичных АШМ, так и метастатических поражений. Первичные АШМ, по нашим данным, при цитологическом исследовании составили 15,2 % всех аденокарцином, диагностированных в мазках с шейки матки. Наиболее часто (63,0 %) при адекватном заборе материала с помощью щетки «Цервекс-Браш» в цитологических препаратах диагностируется аденокарцинома эндометрия. Однако при различных видах аденокарцином: шейки матки, эндометрия и яичника специфических характеристик для каждого вида не от-

мечено. Диагностировать метастатические аденокарциномы кишечного типа и перстневидно-клеточный рак из желудка с учетом клинических данных, при исключении первичных опухолей шейки матки, возможно с вероятностью 99 % (по результатам дискриминантного анализа). Данные типы опухолей имеют специфические цитологические признаки: характерное палисадообразное расположение клеток в комплексах позволяет верифицировать аденокарциному из кишечника, а наличие перстневидных клеток – диагностировать перстневидно-клеточный рак из желудка.

Пациентки с первичной АШМ отличались более молодым возрастом –  $48,13 \pm 14,35$  года. Препараты с цитологически установленным диагнозом аденокарциномы *in situ* отличались от препаратов инвазивных форм менее выраженными признаками анаплазии, отсутствием некротических признаков опухолевого диатеза. Дифференциальную диагностику первичной АШМ проводили с плоскоклеточным неороговевающим раком шейки матки, эндоцервикальной железистой гиперплазией и клетками эндометриального эпителия, которые наблюдали в цитологических препаратах с 1-го по 5-й день менструального цикла.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vesterinen E., Forss M., Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecol Oncol* 1989;33(1):49–53.
- Leminen A., Paaonon J., Forss M. et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1990;65(1):53–9.
- Опухоли шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство. Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. М.: Практическая медицина, 2012. С. 40–68. [Cervical tumors. Morphological diagnosis and genetics: Manual. Ed. by Yu.Yu Andreeva, G.A. Frank. M.: Practical medicine, 2012. Pp. 40–68. (In Russ.)].
- Саргсян С.А., Кузнецов М.А., Шабанов А.И. и др. Аденокарцинома шейки матки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2006;17(3):43–8. [Sargsyan S.A., Kuznetsov M.A., Shabanov A.I. et al. Cervical adenocarcinoma. *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN = Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences* 2006;17(3):43–8. (In Russ.)].
- Сидорук А.А., Ульрих Е.А., Новик В.И., Урманчеева А.Ф. Трудности диагностики аденокарциномы *in situ* шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2009;(Приложение 1):177–8. [Sidoruk A.A., Ulrich E.A., Novik V.I., Urmanceeva A.F. Difficulties of diagnosis of cervical adenocarcinoma *in situ*. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2009; (Appendix 1):177–8. (In Russ.)].
- Ostör A.G., Duncan A., Quinn M., Rome R. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000;79(2):207–10.
- Renshaw A.A., Mody D.R., Lozano R.L. et al. Detection of adenocarcinoma *in situ* of the cervix in Papanicolaou tests: comparison of diagnostic accuracy with other high-grade lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128(2):153–7.
- Krane J.F., Granter S.R., Trask C.E. et al. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix. A study of 49 cases. *Cancer Cytopathol* 2001;93(1):8–15.
- Schoolland M., Segal A., Allpress S. et al. Adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Cancer* 2002;96(6):330–7.
- Ruba S., Schoolland M., Allpress S., Sterrett G. Adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix. Screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears. *Cancer* 2004;102(5):280–7.
- Umezawa T., Umemori M., Horiguchi A. et al. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma *in situ*: a retrospective study of 74 cases. *Cytojournal* 2015;12:8. DOI: 10.4103/1742-6413.156081.
- World Health Organization (WHO). Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. Geneva: WHO, 2006. URL: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/cervical-cancer-cep/text.pdf>.
- Godfrey G.J., Moore G., Alatassi H. Presentation of renal cell carcinoma as cervical polyp metastasis. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14(4):387–9. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3181d734d8.
- Proença S., Reis M., Cominho J. et al. Metastatic breast cancer in uterine cervix: a rare presentation. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20(1):e1–3. doi: 10.1097/LGT.000000000000154.
- Вишневская Я.В., Ермилова В.Д., Савелов Н.А. и др. Особенности метастазирования долькового инфильтративного рака молочной железы, гистологическая и иммуногистохимическая характеристика. Маммология 2006;(1):71–6. [Vishnevskaya Ya.V., Ermilova V.D., Savelov N.A., et al. Features of metastatic lobular infiltrative breast cancer, histological and immunohistochemical characteristics. *Mammologiya = Mammology* 2006;(1):71–6. (In Russ.)].
- Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб., 2011. С. 318. [Junkerov V.I., Grigor'ev S.G., Rezvantsev M.V. Mathematical and statistical processing of medical studies. SPb., 2011. P. 318. (In Russ.)].

## Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике гистологического типа рака шейки матки на дооперационном этапе

Е.В. Тарачкова<sup>1</sup>, М.А. Шориков<sup>1</sup>, В.О. Панов<sup>1,2</sup>, В.В. Кузнецов<sup>2</sup>, Л.Ш. Усманова<sup>2</sup>, И.Е. Тюрин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;  
Россия, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1;

<sup>2</sup>НИИ КиЭРФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

**Контакты:** Елена Владимировна Тарачкова doctorkid@yandex.ru

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — чувствительный и специфичный метод исследования при раке шейки матки (РШМ). В ряде работ показана возможность определить гистологический тип (плоскоклеточный рак и аденокарцинома) и степень дифференцировки данного вида опухолей, используя карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты), составленные на основе диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) ( $p < 0,05$ ). Мы проверили, возможна ли более точная оценка гистологического типа и степени дифференцировки опухоли на дооперационном этапе, используя более широкий комплекс МРТ-методик.

По данным мультипараметрической МРТ, включавшей получение T2-взвешенных изображений (ВИ), ДВИ с построением ИКД-карт и динамической МРТ с контрастным усилением, у 90 пациенток с гистологически верифицированным РШМ показало, что для аденокарциномы по сравнению с плоскоклеточным раком характерны более высокая интенсивность и меньшая неоднородность сигнала на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани. Кроме того, для аденокарцином при динамическом МРТ-исследовании с контрастным усилением характерны кривые с постепенным более высоким изменением интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ к 15 с после появления магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) в опухоли, монотонным увеличением интенсивности МР-сигнала (при наблюдении около 2,5 мин) после появления МРКС в опухоли, а для плоскоклеточного рака — с более низким изменением интенсивности МР-сигнала на T1-ВИ к 10–20 с после появления МРКС в опухоли с последующим двухфазным ходом кривой, зависимостью МР-сигнала от времени и формированием «плато» или даже наличием снижения сигнала к той же 125 с (около 2,5 мин), а также меньшей неоднородностью сигнала в период времени от 10–20 до 125 с (около 2,5 мин) после появления МРКС в опухоли. Различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ), и по отдельности признаки показывают чувствительность и специфичность до 0,76 и 0,75 соответственно, а по данным бинарной логистической регрессии, объединяющей в комплекс все значимые параметры, — до 0,80 и 0,86 или 0,67 и 0,96 соответственно. Для низко- и высокодифференцированных аденокарцином было показано достоверное отличие неоднородности МР-сигнала опухоли по сравнению с непораженной тканью с показателями чувствительности и специфичности  $\approx 1,00$ ; 0,83 (низкодифференцированные) и 0,75; 0,96 (высоккодифференцированные) соответственно.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, рак шейки матки, аденокарцинома, плоскоклеточные рак, дифференциальный диагноз

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-60-69

### Possibilities of multiparametric MRI in the differential diagnosis of histological types of cervical cancer in the preoperative period

E.V. Tarachkova<sup>1</sup>, M.A. Shorikov<sup>1</sup>, V.O. Panov<sup>1,2</sup>, V.V. Kuznetsov<sup>2</sup>, L.Sh. Usmanova<sup>2</sup>, I.E. Tyurin<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Ministry of Health;  
23 Kashirskoye shosse, Moscow, 115478, Russia

Magnetic resonance imaging (MRI) is sensitive and specific method of study in patients with cervical cancer (CC). A number of studies have demonstrated the possibility to determine histological type (squamous cell cancer and adenocarcinoma) and the degree of differentiation of this type of tumor by using the apparent diffusion coefficient maps (ADC-map) compiled on the basis of diffusion-weighted images (DWI) ( $p < 0.05$ ). We have tested whether a more accurate assessment of the histological type and tumor grade in the preoperative stage is possible, by using a wide range of MRI techniques.

According to multiparametric MRI, which included T2-weighted imaging (WI), DWI with reconstruction of ADC-maps and dynamic MRI with contrast enhancement, performed in 90 patients with histologically verified cervical cancer, it was shown that adenocarcinoma is char-

acterized by a high intensity and less heterogeneity of MRI signal in fat-suppressed T2WI images as compared to squamous cell carcinoma. Furthermore, patients with adenocarcinomas who underwent dynamic MRI with contrast enhancement had curves with gradually higher change in MRI-signal intensity on T1WI images in 15 seconds after detection of the magnetic resonance contrast agent (MRCA) in tumor, continuous increase in MRI signal intensity (when observing for about 2.5 minutes) after detection of MRCA in tumor, while in case of squamous cell cancer – a lower variation in MRI signal intensity in T1WI mode to 10-20 second after detection of MRCA in the tumor followed by a biphasic course of the curve, dependence of MRI-signal on time and formation of the “plateau” or the same signal decrease down to 125 sec (about 2.5 min) as well as less signal heterogeneity in the period from 10-20 sec to 125 sec (about 2.5 min) after MRCA detection in tumor. The differences were statistically significant ( $p < 0.05$ ), and had sensitivity and specificity up to 0.76 and 0.75, respectively for particular signs. According to binary logistic regression that combines all the relevant parameters in a complex – up to 0.80 and 0.86 or 0.96 and 0.67, respectively. For poorly- and well differentiated adenocarcinomas it was shown significant difference in heterogeneity of MRI signal of the tumor compared to unaffected tissue with the following sensitivity and specificity:  $\approx 1.00$ ; 0.83 (poorly differentiated) and 0.75; 0.96 (well differentiated) respectively.

**Key words:** magnetic resonance imaging, cervical cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, differential diagnosis

## Введение

Рак шейки матки (РШМ) является социально значимым заболеванием, представляющим значительную угрозу общественному здоровью [1–4]. РШМ занимает 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин [1], в 2013 г. в мире зарегистрировано 12340 новых случаев выявления и 4030 случаев смерти [2, 3]. У 70–80 % больных инвазивным РШМ диагностируют плоскоклеточный рак (ПКР), у 10–20 % – аденокарциному, у 10 % – низкодифференцированный рак. Частота других злокачественных опухолей шейки матки составляет не более 1 % [5, 6].

Пациентки с аденокарциномой характеризуются большей частотой возникновения отдаленных метастазов, более агрессивным ростом, худшей 5-летней выживаемостью и требуют несколько иного подхода при лечении, прежде всего при выборе препаратов при проведении химиотерапии [7].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в диагностике РШМ имеет большое значение в выявлении и оценке распространенности, а также при стадировании РШМ [8, 9]. Имеются данные о различии между аденокарциномой и ПКР различной степени дифференцировки, выявляемом при МРТ-исследовании при изучении карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карт) [10, 11]. Различия были достоверны, и исследования проводились на достаточно больших выборках (80 и 112 пациенток), но при обработке использовали усредненный сигнал срезов по всему объему шейки матки. Подобный способ измерения крайне трудоемок и едва ли может быть предложен в качестве рутинного в клинической практике даже в крупных специализированных центрах. Кроме того, есть методологическая проблема точности воспроизведения и построения этих ИКД-карт, особенно при использовании данных всего с 2 или 3 значениями  $\beta$ -фактора [12–14]. В то же время комплексных исследований, характеризующих особенности разных ги-

стологических типов РШМ на магнитно-резонансных (МР) изображениях, полученных с использованием разных МРТ-методик, в доступной нам литературе найти не удалось.

Цель исследования – определение возможностей мультипараметрической МРТ (мпМРТ), включавшей получение T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с построением ИКД-карт и динамической МРТ с контрастным усилением (ДМРТКУ), в дооперационной оценке гистологического типа РШМ (ПКР или аденокарцинома) и степени дифференцировки опухоли. В связи с этим были поставлены следующие задачи:

- выявить, отличаются ли ИС для разных гистологических типов РШМ на T2-ВИ без подавления сигнала от жировой ткани и с его подавлением;
- выявить, отличаются ли кривые интенсивности накопления, полученные в ходе ДМРТКУ после введения МР-контрастного средства (МРКС), для разных гистологических типов РШМ;
- выявить, отличаются ли ИС и его однородность (стандартное отклонение) на отсроченных постконтрастных изображениях после проведения ДМРТКУ ткани для опухолей разного гистологического типа;
- оценить чувствительность и специфичность совокупности выявленных параметров при использовании всего комплекса данных мпМРТ в оценке гистологического типа опухоли РШМ и при разной степени злокачественности новообразований.

## Материалы и методы

В ходе исследования были изучены клинические данные 90 пациенток с гистологически подтвержденным РШМ (74 – с ПКР, 16 – с аденокарциномой) в возрасте от 23 до 78 лет при медиане 43,5 года и 1-м и 3-м квантилях 36,5 и 52 года соответственно (данные в дальнейшем представлены как медиана (1-й квантиль, 3-й квантиль)). У 67 из них (возраст от 25 до 67, медиана 42 (36, 48)) также гистологически была опре-

делена степень дифференцировки опухоли (низко-, средне- и высокодифференцированная опухоль).

При подготовке к исследованию назначалась 2-дневная диета с запретом на газообразующие продукты. За день до исследования пациентки должны были разово принять слабительное средство в стандартной дозе и/или не менее чем за 12 ч до исследования – очищающую клизму. В день исследования – легкий завтрак, богатый углеводами, с минимальным количеством жидкости (но не позже, чем за 2 ч до исследования). За 10–15 мин до исследования – перорально прием спазмолитического средства дротаверин (Но-Шпа, Ниопик ГНЦ, Россия) в дозе 40–80 мг, либо при отсутствии в анамнезе запоров антиперистальтического средства М-холиноблокатора гиосцина бутилбромида (Бускопан, Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 10 мг. Исследования проводили при малом наполнении мочевого пузыря.

Исследования были проведены на аппаратах Magnetom Espree 1.5T, Magnetom Skyra® 3.0T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела», которую укладывали на область малого таза пациенток, размещенных внутри аппарата в положении на спине, центрация на 2–3 см выше лобка пациента. При анализе данных исследования использованы следующие последовательности:

1. T2-ВИ на основе импульсной последовательности Turbo Spin Echo (T2-ВИ TSE) без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в 3 ортогональных проекциях (сагиттальной, коронарной и косой аксиальной проекции перпендикулярно шейке матки) со следующими параметрами: поле зрения 320 мм, матрица изображения 384 384, толщина среза 3 мм, количество накоплений = 1, фактор ускорения = 17, TR/TE = 6300–8000 мс/132 мс.

2. ДВИ на основе эхопланарной импульсной последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт со следующими параметрами: поле зрения 400 мм, матрица изображения 96 196, толщина среза от 3 до 4 мм, количество накоплений = 6, TR/TE = 370 мс/82 мс,  $\beta$ -фактор = 50, 800.

3. T1-ВИ на основе градиентного эха с помощью трехмерной (3D) импульсной последовательности VIBE (3D VIBE) с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции до введения МРКС со следующими параметрами: поле зрения 240 мм, матрица изображения 243 320, толщина среза 2 мм, количество накоплений = 1, TR/TE/flip angle = 5,94 мс/2,08 мс/10°.

4. T1-ВИ на основе сверхбыстрого 3D-градиентного эха с помощью импульсной последовательности TWIST (3D TWIST) при неполном заполнении матрицы k-пространства в процессе динамического исследова-

ния (keyhole imaging) [15] и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции – 35 динамических серий по 4,8 с с введением МРКС со следующими параметрами: поле зрения 260 мм, матрица изображения 192 256, толщина среза 3 мм, количество накоплений = 1, TR/TE/flip angle = 4,6 мс/186 мс/12°, процент сбора центральной и периферической части k-пространства A = 51 % и B = 21 %, с последующим вычитанием МР-томограмм до контрастирования из соответствующих томограмм, полученных в различное время после введения МРКС, что позволяет уменьшить зависимость от неоднородности подавления МР-сигнала от жировой ткани и более точно определить зоны накопления МРКС. Общее время наблюдения – около 2,5 мин (125 с) после появления МРКС в опухоли.

5. T1-ВИ 3D VIBE с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции после введения МРКС с теми же параметрами, что и до введения МРКС: поле зрения 240 мм, матрица изображения 243 320, толщина среза 2 мм, количество накоплений = 1, TR/TE/flip angle = 5,94 мс/2,08 мс/10°, с последующим вычитанием МР-томограмм до контрастирования из полученных томограмм в отсроченную фазу, что позволяет уменьшить зависимость от неоднородности подавления МР-сигнала от жировой ткани и более точно определить зоны накопления МРКС.

При проведении ДМРТКУ внутривенно вводили водорастворимое внеклеточное 1,0 молярное МРКС гадобутирол (Гадовист, Bayer, Германия) в дозе 7,5 мл со скоростью 2,5–3,0 мл/с. Общее время введения составляло не более 3 с.

Помимо нарушения анатомической картины (прежде всего зональной структуры шейки матки при РШМ) при МРТ специалисты оценивают такие параметры, как:

- ИС, т.е. насколько яркой или темной кажется структура на фоне окружающих тканей или при количественном анализе среднее значение ИС в области интереса (region of interest, ROI);

- неоднородность сигнала, т.е. наличие и степень выраженности неравномерности распределения сигнала структуры на фоне окружающих тканей или при количественном анализе разброс значений ИС внутри изучаемой области (ROI), который может быть оценен как абсолютное значение стандартного отклонения (CO) ИС или отношение CO к самой величине ИС в области интереса (ROI).

Данные характеристики доступны для простого визуального анализа, однако их можно оценить и количественно, используя стандартный интерфейс рабочей станции, что позволяет установить конкретные количественные референсные значения этих показателей. Оценивали ИС по абсолютному значению,

а также для устранения индивидуальных различий между пациентами интенсивность — как отношение ИС в области, соответствующей РШМ, к ИС большой ягодичной мышцы.

При измерении изменений интенсивности МР-сигнала на всех типах изображений использовали данные об ИС и СО ИС в выбранных вручную участках интереса (ROI) ткани шейки матки и использованной для нормировки МР-сигнала большой ягодичной мышцы (выбирали участки размером не менее 15 пикселей).

Используя изображения, полученные при вычитании МР-томограмм до и после введения МРКС, строили графики изменения ИС и его СО в зависимости от времени при ДМРТКУ, определяли ИС и его СО в тех же участках на постконтрастных изображениях в отсроченную фазу. По Т2-ВИ в 3 проекциях, ДВИ с построением ИКД-карт уточняли расположение опухоли.

Обработку и статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи программ Microsoft Excel 10 с надстройкой Addinsoft XLStat, StatSoft STATISTICA 10 с применением критериев Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Данна, анализа ROC-кривых. Данные на графиках содержат медиану, 1-й и 3-й квантили и общий разброс данных, за исключением выбросов, выявленных методом множественной регрессии.

Для каждого полученного графика определяли точки перегиба, после которой скорость накопления МРКС опухоли менялась: к начальной и конечным участкам кривых проводили касательные прямые, а точку их пересечения считали точкой перегиба графика (точкой изменения скорости — изменения сигнала). В связи с вариабельностью положения точки перегиба она была принята за ноль отсчета времени  $t$ , именно время после точки перегиба приведено в таблицах. Относительную интенсивность сигнала (ОИС ( $t$ )) после прохождения точки перегиба вычисляли как отношение разности ИС в точке перегиба (ИС (0)) и в нескольких точках по ходу дальнейшего измерения (ИС ( $t$ )) (в настоящей статье представлены  $t = 15, 30, 60$  и  $110$  с после перегиба) к ИС в точке перегиба, т. е.

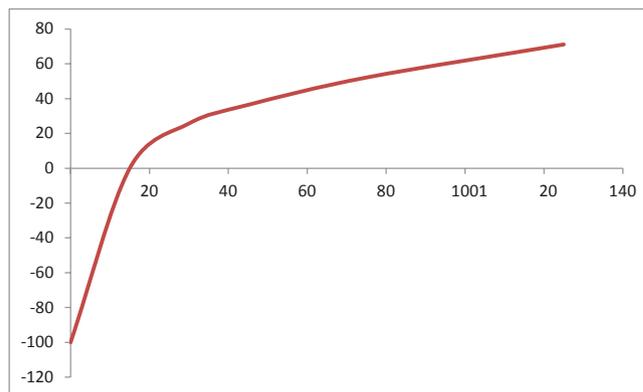
$$\text{ОИС } (t) = \frac{\text{ИС } (t) - \text{ИС } (0)}{\text{ИС } (0)} \times 100,$$

где ОИС ( $t$ ) — относительная ИС в конкретный момент времени  $t$ , отсчитанный от точки перегиба, ИС (0) — ИС в точке перегиба, ИС ( $t$ ) — ИС в определенном момент времени  $t$ .

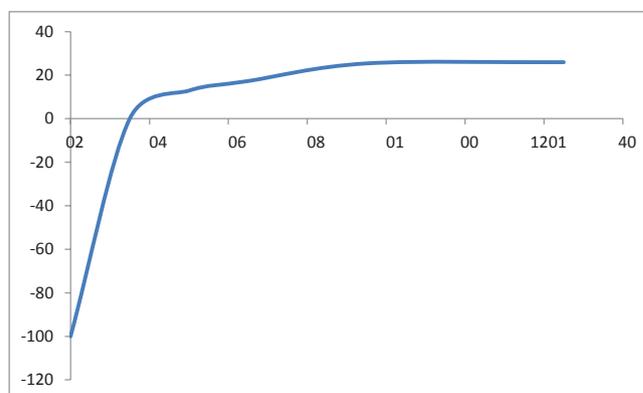
### Результаты и обсуждение

После введения МРКС оба вида опухолей характеризовались (см. рисунок) фазой быстрого интен-

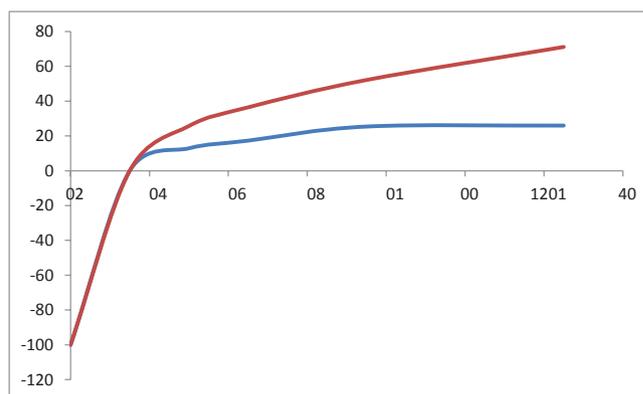
**а**



**б**



**в**



Характерный вид кривых накопления магнитно-резонансного контрастного средства для рака шейки матки — плоскоклеточного и аденокарцинома. По оси абсцисс — время от появления магнитно-резонансного контрастного средства в опухоли, по оси ординат — относительная интенсивность сигнала ткани опухоли: а — аденокарцинома (красная кривая), б — плоскоклеточный рак (синяя кривая), в — на одном графике две кривые вместе

сивного накопления контрастного препарата с соответствующим изменением ИС длительностью около 10–20 с (медиана 15 с) после появления агента в опухоли, которая являлась точкой перегиба

**Таблица 1.** Медиана и разброс критериев различий на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и T1-ВИ после введения МРКС в выделенной области (не менее 15 пикселей) для РШМ – плоскоклеточного и аденокарциномы

Критерий	<i>p</i>	Гистологический тип опухоли	Медиана	1-й квантиль	3-й квантиль
<b>T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани</b>					
1. ИС опухоли	0,05	ПКР	250,38	202,38	295,11
		Аденокарцинома	306,57	260,30	309,35
2. ИС опухоли/ ИС мышцы	0,03	ПКР	5,97	4,64	6,79
		Аденокарцинома	7,17	5,37	7,81
3. СО ИС опухоли/ ИС опухоли	0,02	ПКР	0,15	0,11	0,18
		Аденокарцинома	0,11	0,09	0,15
<b>T1-ВИ после введения МРКС при ДМРТКУ</b>					
4. ОИС(30)	0,01	ПКР	12,88	4,80	23,21
		Аденокарцинома	25,68	16,27	35,13
5. ОИС(45)	0,02	ПКР	17,27	7,98	35,98
		Аденокарцинома	36,40	19,18	46,51
6. ОИС(75)	0,005	ПКР	25,38	7,23	47,73
		Аденокарцинома	52,11	33,53	66,17
7. ОИС(125)	0,002	ПКР	25,93	6,60	69,97
		Аденокарцинома	71,09	41,34	100,38
8. ИС(125) / ИС(75)	0,02	ПКР	1,00	0,94	1,08
		Аденокарцинома	1,11	1,02	1,21
9. СО ИС(125)	0,04	ПКР	42,10	33,70	53,40
		Аденокарцинома	53,70	37,20	81,60
10. СО ИС(125) / ИС(125)	0,02	ПКР	0,15	0,11	0,21
		Аденокарцинома	0,22	0,17	0,28

**Примечание.** ВИ – взвешенное изображение, МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство, РШМ – рак шейки матки, ПКР – плоскоклеточный рак, ИС – интенсивность сигнала, МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство, ДМРТКУ – динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, ОИС(*t*) – относительная интенсивность T1-ВИ при ДМРТКУ в момент времени *t* секунд после точки перегиба, СО ИС – стандартное отклонение интенсивности сигнала. Достоверность различий вычислена по критерию Манна–Уитни. Аденокарциномы в соответствии с полученными данными характеризуются более однородным и высокоинтенсивным сигналом на T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, а также более интенсивным накоплением МРКС после точки перегиба.

**Таблица 2.** Медиана и разброс стандартного отклонения интенсивности сигнала на постконтрастных T1-ВИ в отсроченную фазу для рака шейки матки – плоскоклеточного типа и аденокарциномы при различной степени дифференцировки

Гистологический тип	Степень дифференцировки	Медиана	1-й квантиль	3-й квантиль
ПКР	Низкая	47,55	37,80	52,70
	Умеренная	34,25	30,00	46,50
	Высокая	32,10	28,70	41,40
Аденокарцинома	Низкая	<b>25,65</b>	<b>24,95</b>	<b>29,75</b>
	Умеренная	38,30	33,20	39,00
	Высокая	<b>57,20</b>	<b>56,00</b>	<b>68,10</b>

**Примечание.** Достоверность различий оценивали по критерию Краскелла–Уоллиса и уточняли попарным критерием Данна. Значимо отличаются высоко- и низкодифференцированная аденокарцинома ( $p < 0,03$  – отмечены жирным шрифтом), в остальном достоверных различий не выявлено. Высокодифференцированные опухоли более неоднородные по сравнению с другими типами опухолей, низкодифференцированные – напротив, более однородные.

на кривой зависимости ИС от времени для обеих опухолей. Для аденокарцином в дальнейшем было характерно более интенсивное изменение МР-сигнала с последующим монотонным и также более быстрым продолжением накопления ( $p < 0,003-0,04$ ). А для ПКР интенсивность МР-сигнала после 15 с была ниже, характерно было появление «двух фаз» на кривых зависимости ИС от времени после появления МРКС в опухоли: короткой фазы относительно медленного накопления в течение 60 с после точки перегиба (15 с) или с 15-й по 75-ю секунду после появления МРКС в опухоли с последующим выходом на плато или даже наличием снижения МР-сигнала к 125-й секунде после появления МРКС в опухоли. Таким образом, можно предположить возможность построения для аденокарциномы двухкомпарментной фармакокинетической модели накопления МРКС (кровь – ткань опухоли), а для ПКР – более сложной трехкомпарментной модели, возможно из-за наличия (частичного сохранения?) базальной мембраны по внутренней поверхности эпителия слизистой оболочки шейки матки, что может быть существенно для выбора тактики химиотерапии, так как определяет тип кровоснабжения и в конечном итоге биодоступность опухоли для препаратов.

Различия между аденокарциномой и ПКР были выявлены при анализе измерений ИС и СО ИС на Т2-ВИ с частотным подавлением сигнала от жировой ткани, а затем на Т1-ВИ при ДМРТКУ и в отсроченную фазу после внутривенного введения МРКС (табл. 1 и 2).

- На Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани аденокарциномы характеризуются более интенсивным и более однородным сигналом по сравнению с ПКР ( $p < 0,03-0,05$ ).

- По результатам ДМРТКУ, начиная с 20-й секунды после появления МРКС в опухоли, величина ИС и скорость ее изменения на Т1-ВИ для аденокарциномы была достоверно выше по сравнению с ПКР ( $p < 0,003-0,04$ ).

- На постконтрастных изображениях в отсроченную фазу дополнительно выявлено ( $p < 0,03$ ), что:

- низкодифференцированные аденокарциномы характеризуются более однородным сигналом по сравнению с умеренно- и высокодифференцированными аденокарциномами и ПКР любой степени дифференцировки;

- высокодифференцированные аденокарциномы характеризуются более неоднородным сигналом по сравнению с аденокарциномами другой степени дифференцировки и ПКР любой степени дифференцировки;

- для ПКР различной степени злокачественности достоверных различий выявить не удалось.

В связи с наличием на кривых для ПКР дополнительного перегиба в области около 75 с после появления МРКС в опухоли дополнительно оценили отношение ИС в этой точке и в конце измерения к 125-й секунде после появления МРКС: значение для ПКР оказалось близким к 1 в связи с выходом на плато, а для аденокарциномы – достоверно большее: 1,1. Именно вышеописанный параметр, а также относительная ИС через 75 с после появления МРКС в опухоли оказались наиболее чувствительными и специфичными параметрами (табл. 1, 3, 4). При оптимизации (достижении максимального значения) точности (суммы чувствительности и специфичности) они составляют около 0,75 для обоих гистологических типов.

По результатам анализа ROC-кривых именно характер накопления МРКС наилучшим образом характеризует гистологический тип опухоли. Детально влияние измеренных параметров и их референсных значений на чувствительность, специфичность и точность статистически достоверной дифференциальной диагностики ПКР и аденокарциномы показаны в табл. 3, 4. Дополнительные параметры могут быть полезны при необходимости более высокоспецифичного анализа и должны играть вспомогательную роль. Чтобы оценить их взаимный дополняющий вклад и значение в дифференциальной диагностике различных МРТ-характеристик всей совокупности предлагаемого комплексного подхода, была построена модель на основе бинарной логистической регрессии, что позволило оценить общую чувствительность и специфичность комбинации параметров.

Действительно, при оптимизации (достижение максимума значения) точности чувствительность и специфичность параметра объединяющей модели стали составлять соответственно 0,80 и 0,86 для аденокарциномы или 0,86 и 0,80 для ПКР (табл. 5). При использовании совокупности параметров по сравнению с данными в табл. 3, где представлены отдельные достоверно отличающиеся параметры, чувствительность и специфичность возрастает.

Постконтрастные изображения в отсроченную фазу оказались полезными только в случае введения в качестве дополнения после оценки вероятного гистологического типа как последующий шаг диагностики для выявления степени дифференцировки клеток опухоли: они позволяют с высокой чувствительностью и высокой специфичностью выявлять низко- и высокодифференцированные аденокарциномы. Первые характеризуются более однородным сигналом, чувствительность и специфичность при весьма высокой площади под ROC-кривой (0,90) для них составляют соответственно 0,75 и 0,96, вторые – напротив, более неоднородны и при также высокой площади под кривой (0,88) определяются с чувствительностью и специфичностью соответственно  $\approx 1,00$  и 0,83. Численные пара-

**Таблица 3.** Таблица влияния различных магнитно-резонансных критериев определения плоскоклеточного рака шейки матки на точность, чувствительность и специфичность

Критерий	Площадь под кривой	Критическое значение	Чувствительность	Специфичность	Точность	Оптимизируемый параметр
<b>T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани</b>						
1. ИС опухоли	0,659	< 260,30	0,56	0,81	1,38	Максимальная точность
		< 213,48	0,28	0,87	1,16	Максимальная специфичность
		< 184,57	0,11	0,94	1,05	
2. ИС опухоли/ ИС мышцы	0,670	< 6,45	0,70	0,69	1,38	Максимальная точность
		< 5,33	0,39	0,91	1,20	Максимальная специфичность
		< 4,62	0,24	0,94	1,18	
3. СО ИС опухоли/ ИС опухоли	0,664	> 0,11	0,67	0,62	1,30	Максимальная точность
		> 0,15	0,43	0,81	1,25	Максимальная специфичность
		> 0,17	0,37	0,87	1,24	
		> 0,17	0,30	0,94	1,24	
<b>T1-ВИ после введения МРКС при ДМРТКУ</b>						
4. ОИС(30)	0,747	< 17,21	0,65	0,81	1,461	Максимальная точность
		< 15,33	0,58	0,87	1,46	Максимальная специфичность
		< 13,64	0,51	0,94	1,45	
		< -3,75	0,08	1,00	1,08	
5. ОИС(45)	0,726	< 20,42	0,59	0,81	1,41	Максимальная точность
		< 17,94	0,51	0,87	1,39	Максимальная специфичность
		< 11,24	0,36	0,94	1,30	
		< 9,88	0,35	1,00	1,35	
6. ОИС(75)	0,773	< 48,72	0,76	0,75	1,51	Максимальная точность
		< 39,14	0,65	0,81	1,46	Максимальная специфичность
		< 25,86	0,51	0,94	1,45	
		< 23,67	0,49	1,00	1,49	
7. ОИС(125)	0,764	< 49,59	0,68	0,81	1,49	Максимальная точность
		< 33,09	0,59	0,87	1,47	Максимальная специфичность
		< 19,05	0,46	0,94	1,40	
8. ИС(125)/ ИС(75)	0,731	< 1,06	0,70	0,75	1,45	Максимальная точность
		< 1,02	0,55	0,81	1,37	Максимальная специфичность
		< 1,01	0,51	0,87	1,39	
		< 0,95	0,28	0,94	1,22	
9. СО ИС(125)	0,683	< 49,80	0,69	0,75	1,44	Максимальная точность
		< 37,20	0,31	0,81	1,12	Максимальная специфичность
		< 36,60	0,31	0,87	1,19	
		< 31,40	0,18	0,94	1,11	
10. СО ИС(125)/ ИС(125)	0,676	< 0,17	0,61	0,75	1,36	Максимальная точность
		< 0,14	0,50	0,81	1,31	Максимальная специфичность
		< 0,13	0,45	0,87	1,32	
		< 0,10	0,20	0,94	1,14	

**Примечание.** ОИС(*t*) – относительная интенсивность сигнала, выраженная в процентах, по сравнению со значением в точке перегиба, СО ИС(*t*) – стандартное отклонение интенсивности сигнала, ИС(*t*) – интенсивность сигнала, *t* – время измерения, МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство, ДМРТКУ – динамическая магнитно-резонансная томография с контрастным усилением. Приведены значения при максимизации точности, а также для специфичности в промежутке от 80 до 95 %. Жирным выделены значения, дающие при максимальной специфичности высокую точность, жирным курсивом – максимальную точность в целом по выборке. Площади под кривой достоверно ( $p < 0,05$ ) превышают случайное гадание ( $AUC = 0,5$ ). Наилучшим образом для оценки гистологического типа проявили себя параметры ОИС(75) и ОИС(125)/ОИС(75).

Таблица 4. Таблица влияния различных магнитно-резонансных критериев определения аденокарциномы шейки матки на точность, чувствительность и специфичность

Критерий	Площадь под кривой	Критическое значение	Чувствительность	Специфичность	Точность	Оптимизируемый параметр
<b>T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани</b>						
1. ИС опухоли	0,66	> 287,79	0,67	0,72	1,39	Максимальная точность
		> 305,06	0,53	0,79	1,32	
		> 308,79	0,27	0,81	1,07	Максимальная специфичность
		> 360,53	0,20	0,98	1,18	
2. ИС опухоли / ИС мышцы	0,68	> 6,31	0,73	0,70	1,43	Максимальная точность
		> 7,03	0,53	0,83	1,36	
		> 7,85	0,20	0,89	1,09	Максимальная специфичность
		> 9,64	0,07	0,98	1,05	
3. СО ИС опухоли / ИС опухоли	0,69	< 0,11	0,67	0,68	1,35	Максимальная точность
		< 0,10	0,40	0,81	1,21	Максимальная специфичность
		< 0,08	0,13	0,98	1,11	
<b>T1-ВИ после введения МРКС при ДМРТКУ</b>						
4. ОИС(30)	0,73	> 13,39	0,93	0,51	1,44	Максимальная точность
		> 15,29	0,87	0,57	1,44	
		> 17,16	0,80	0,64	1,44	
		> 27,02	0,53	0,80	1,33	Максимальная специфичность
		> 37,56	0,13	0,91	1,04	
		> 41,82	0,13	0,95	1,08	
5. ОИС(45)	0,726	> 20,04	0,80	0,59	1,39	Максимальная точность
		> 42,12	0,40	0,80	1,20	Максимальная специфичность
		> 55,17	0,20	0,91	1,11	
		> 60,28	0,13	0,95	1,08	
6. ОИС(75)	0,76	> 23,33	1,00	0,48	1,48	Максимальная точность
		<b>&gt; 47,73</b>	<b>0,73</b>	<b>0,75</b>	<b>1,48</b>	
		> 54,64	0,47	0,80	1,27	Максимальная специфичность
		> 81,11	0,07	0,91	0,97	
		> 88,97	0,07	0,95	1,01	
7. ОИС(125)	0,75	> 48,57	0,80	0,67	1,47	Максимальная точность
		> 72,60	0,47	0,80	1,27	Максимальная специфичность
		> 81,28	0,33	0,91	1,24	
		> 91,42	0,33	0,95	1,28	
8. ИС(125) / ИС(75)	0,73	<b>&gt; 1,07</b>	<b>0,73</b>	<b>0,75</b>	<b>1,48</b>	Максимальная точность
		<b>&gt; 1,10</b>	<b>0,60</b>	<b>0,80</b>	<b>1,40</b>	Максимальная специфичность
		> 1,17	0,33	0,91	1,24	
		> 1,22	0,13	0,957	1,08	
9. СО ИС(125)	0,68	> 47,50	0,73	0,68	1,41	Максимальная точность
		> 55,80	0,40	0,80	1,20	Максимальная специфичность
		> 69,40	0,33	0,91	1,24	
		> 76,50	0,27	0,95	1,21	
10. СО ИС(125) / ИС(125)	0,69	> 0,16	0,80	0,61	1,41	Максимальная точность
		> 0,24	0,40	0,80	1,20	Максимальная специфичность
		> 0,31	0,07	0,91	0,97	

**Примечание.** ОИС(*t*) – относительная интенсивность сигнала, выраженная в процентах, по сравнению со значением в точке перегиба, СО ИС(*t*) – стандартное отклонение, ИС(*t*) – интенсивность сигнала, *t* – время измерения. Приведены значения при максимизации точности, а также для специфичности в промежутке от 80 до 95 %. Жирным выделены значения, дающие при максимальной специфичности высокую точность, жирным курсивом – максимальную точность в целом по выборке. Площади под кривой достоверно ( $p < 0,05$ ) превышают случайное гадание ( $AUC = 0,5$ ). Наилучшим образом для оценки гистологического типа проявили себя параметры ОИС(75) и ИС(125) / ОИС(75).

**Таблица 5.** Таблица чувствительности и специфичности дифференциальной диагностики аденокарциномы и плоскоклеточного рака шейки матки при использовании полученной методом бинарной регрессии функции, объединяющей все выявленные статистически значимые параметры

Гистологический тип	Площадь под кривой	Критическое значение	Чувствительность	Специфичность	Точность
Плоскоклеточный рак	0,82	< 0,20	0,86	0,80	1,66
Аденокарцинома		> 0,17	0,80	0,86	1,66
		> 0,51	0,67	0,95	1,62

**Примечание.** Приведены значения при максимизации точности, а также для специфичности > 0,95 для аденокарциномы (для плоскоклеточного рака критическое значение со специфичностью > 0,95 не выявлено), Площадь под кривой достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает случайное гадание ( $AUC = 0,5$ ). Неоднородность опухоли на постконтрастных изображениях характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и может быть важным критерием для уточнения гистологического типа.

**Таблица 6.** Таблица стандартного отклонения интенсивности сигнала на постконтрастных изображениях для определения степени дифференцировки аденокарциномы для рака шейки матки с учетом их чувствительности и специфичности, указанные значения соответствуют максимальной точности или высокой специфичности

Степень дифференцировки аденокарциномы	Площадь под кривой	Критическое значение	Чувствительность	Специфичность	Точность
Низкодифференцированная	0,90	<27,0	0,75	0,96	1,695
Высоккодифференцированная	0,88	>51,3	≈1,00	0,83	1,83
		>73,9	0,20	0,96	1,16

**Примечание.** Площади под кривой достоверно ( $p < 0,05$ ) превышают случайное гадание ( $AUC = 0,5$ ). Приведены значения при максимизации точности, а также для специфичности > 0,95 для аденокарциномы (для плоскоклеточного рака критическое значение со специфичностью > 0,95 не выявлено). Неоднородность опухоли на постконтрастных изображениях характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью и может быть важным критерием для уточнения гистологического типа.

метры и данные о чувствительности и специфичности представлены в табл. 2 и 6.

Дополнительно отметим, что для значения ИКД-карт при использовании нашего метода измерения (измерение в участке опухоли размером 15–30 пикселей) достоверных различий между гистологическими типами выявить не удалось ( $p = 0,21$ ).

### Выводы

Таким образом, действительно представляется возможной оценка наиболее статистически вероятного гистологического типа опухоли с помощью параметров мпМРТ при дифференциальной диагностике гистологического типа опухоли: аденокарциномы и плоскоклеточного РШМ на дооперационном этапе, что, тем не менее, обязательно должно быть подтверждено результатами гистологии. Для проведения такой оценки необходимо использование следующей совокупности данных мпМРТ:

- На T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани аденокарцинома характеризуется большей ИС (нормированного и ненормированного к сигналу от мышцы) и меньшей его неоднородностью по сравнению с МР-сигналом ПКР.

- При ДМРТКУ сигнал аденокарциномы интенсивно меняется на T1-ВИ, начиная с 20-й с после появления МРКС в опухоли, затем наблюдается его монотонное увеличение с более высокой неоднородностью к концу динамического измерения (125 с от появления МРКС в опухоли) по сравнению с ПКР, как по значению самого СО ИС, так и при нормировке его к ИС в конце измерения.

- При ДМРТКУ после введения МРКС для ПКР на T1-ВИ характерно менее активное изменение МР-сигнала, начиная с 20-й секунды после появления МРКС в опухоли, с последующим снижением скорости накопления и формированием плато или даже снижением уровня МР-сигнала после 75 с и более однородным сигналом к концу динамического измерения (125 с от появления МРКС в опухоли) по сравнению с аденокарциномой, как по значению самого СО ИС, так и при нормировке его к ИС в конце измерения.

- Как оказалось, высокодифференцированные аденокарциномы характеризовались более высокой неоднородностью сигнала (СО ИС) в опухолевой ткани в отсроченную фазу после введения МРКС по сравнению с низкодифференцированными и умеренно-дифферен-

цированными аденокарциномами и плоскоклеточным РШМ разных степеней злокачественности, причем для последнего характерны средние значения СО ИС.

• Модель бинарной регрессии, объединяющая все значимые параметры и повышающая чувствительность и специфичность анализа, показала, что совокупность признаков мпМРТ при дифференциальной диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного РШМ дает больший уровень достоверности результатов, чем каждый признак в отдельности, и она может быть использована в программах автоматической обработки изображений.

В заключение еще раз подчеркнем, что предлагаемый подход, хотя и позволяет с высокой степенью достоверности предположить гистологический тип опухоли при дифференциальной диагностике аденокарциномы и плоскоклеточного РШМ на дооперационном этапе и даже надежно выделить высококодифференцированные аденокарциномы, не позволяет полностью отказаться от проведения биопсии или других методов гистологической верификации диагноза и может быть рекомендован только как уточняющий, но не завершающий этап диагностики.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71–96.
- Howlander N., Noone A., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Available from: [http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/).
- Siegel R., Naishadham D., Jemal A., Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
- Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология* 2012;(1):18–23. [Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms of female genitals. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2012 (1): 18-23. (In Russ.)].
- Давыдов М.И., Кузнецов В.В., Нечушкина М.В. Лекции по онкогинекологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. [Davydov M.I., Kuznetsov V.V., Nechushkina M.V. Lectures on gynecological oncology. M.: MEDpress-2009. (In Russ.)].
- Cancer Stats. 2014 11.06.2014; Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/>.
- Williams N.L., Werner T.L., Jarboe E.A. et al., Adenocarcinoma of the cervix: should we treat it differently? *Curr Oncol Rep* 2015;17(4):17.
- Тарачкова Е.В., Стрельцова О.Н., Панов В.О. и др. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки. *Вестник рентгенологии и радиологии* 2015;(6): 43–55. [Tarachkova E.V., Streltsova O.N., Panov V.O. et al. Multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of cervical cancer. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Roentgenology and Radiology* 2015 (6): 43-55. (In Russ.)].
- Труфанов Г.Е., Панов В.О. Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. М., 2008. [Trufanov G.E., Panov V.O. Guideline on X-ray diagnostics in gynecology. Moscow, 2008. (In Russ.)].
- Kuang F., Ren J., Zhong Q. et al. The value of apparent diffusion coefficient in the assessment of cervical cancer. *Eur Radiol* 2012;23(4):1050–8.
- Nakamura K., Kajitani S., Joja I. et al. The posttreatment mean apparent diffusion coefficient of primary tumor is superior to pretreatment ADCmean of primary tumor as a predictor of prognosis with cervical cancer. *Cancer Medicine* 2013;2(4):519–25.
- Diffusion-Weighted MR Imaging: Application in The Body. Dow-Mu Koh, Harriet C. Thoeny (eds.) Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. Pp. 7–16.
- Giannotti E., Waugh S., Priba L. et al. Assessment and quantification of sources of variability in breast apparent diffusion coefficient (ADC) measurements at diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol* 2015;84(9):1729–36.
- Malyarenko D.I., Ross B.D., Chenevert T.L. Analysis and correction of gradient nonlinearity bias in ADC measurements. *Magn Reson Med* 2014; 71(3):1312–23.
- Van Vaals J.J., Brummer M.E., Dixon W.T. et al. Keyhole method for imaging of contrast uptake. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:671–5.

## Серозный рак яичников. Цитологическая, иммуноцитохимическая и молекулярно-генетическая диагностика

О.Г. Григорук<sup>1,2</sup>, Е.Э. Пупкова<sup>2</sup>, Л.М. Базулина<sup>2</sup>, А.Ф. Лазарев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656049, Барнаул, ул. Никитина, 77

Контакты: Ольга Григорьевна Григорук [cytolakod@rambler.ru](mailto:cytolakod@rambler.ru)

В статье приведены результаты диагностики 65 пациенток с серозным раком яичника (РЯ). Исходя из данных исследования 13 (20,0 %) пациенток определили в 1-ю группу (low grade) и 52 (80,0 %) — во 2-ю (high grade). Установлено, что использование иммуноцитохимических методик дает возможность верифицировать РЯ, дифференцируя его и метастазы аденокарцином из других органов, что чрезвычайно важно для последующего лечения. При условии достаточного количества клеток опухоли цитологический материал позволяет провести молекулярно-генетические исследования. По результатам генетического исследования материала ДНК во всех наблюдениях отмечено отсутствие мутации V600E в гене BRAF. В гене KRAS обнаружена генетическая поломка у 5 пациенток 1-й группы, из них в 4 случаях была выявлена мутация G12V и в одном — G12D. Мутации в гене BRCA1 обнаружены в 4 образцах во 2-й группе, 3 из которых представлены мутацией 5382insC, один — T300G. Использование многофакторного анализа при оценке клеточного состава опухолей пациенток с карциномами low grade и high grade позволило выделить наиболее информативные клеточные признаки серозного рака яичника, что позволит их дифференцировать при световой микроскопии.

**Ключевые слова:** серозный рак яичника, цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика, мутации генов BRCA1/2, KRAS, BRAF

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-70-76

### Serous ovarian carcinoma. Cytological and immunocytochemical and molecular genetic diagnostics

O.G. Grigoruk<sup>1,2</sup>, E.E. Pupkova<sup>2</sup>, L.M. Bazulina<sup>2</sup>, A.F. Lazarev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Altay branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center;

<sup>2</sup>Altay Regional Oncology Dispensary; 77 Nikitina St., Barnaul, 656049, Russia

The results of diagnostics of 65 patients with serous ovarian carcinoma are given in the article. Analysis of the investigation has allowed to include 13 patients (20 %) in the group 1 (low grade) and 52 (80 %) in the group 2 (high grade). According to the results of the executed work it is determined that the Immunocytochemical technique allows to verify ovarian carcinoma, differentiating it with carcinoma metastases of the other organs, that is very important for following treatment. In case of sufficient tumour cells in cytological specimens, specimens are valuable material for molecular-genetic researches. According to the results of genetic DNA investigations, suitable for the estimation, there was absence mutation of V600E in the BRAF-gene in all cases. The genetic mutation of KRAS-gene with 5 patients from the group 1 (low grade) was noticed. Among them the genetic mutation of G12V was detected in 4 cases and mutation of G12D in 1 case. The mutations in the BRCA1-gene were detected in 4 cases from the 2th group (high grade) three of them were presented by 5382insC mutation and one of them by T300G mutation. The usage of the multivariate analysis evaluating the cell composition of low and high grade carcinomas was allowed to distinguish the most significant features off ovarian carcinoma cells that will be allow to differentiate them by means of light microscopy.

**Key words:** serous ovarian carcinoma, cytological and immunocytochemical diagnostics, gene mutation of BRCA1/2, KRAS, BRAF

#### Введение

Рак яичников (РЯ) является одним из наиболее распространенных и неблагоприятно протекающих опухолевых заболеваний у женщин, лидирующий по числу смертных случаев среди новообразований женских половых органов. В мире ежегодно у 225 тыс. 500 женщин диагностируется РЯ и более 140 тыс. из них умирают [1, 2]. К таким удручающим показателям приводит отсутствие высокочувствительных

методик, позволяющих установить диагноз на ранних стадиях процесса и, как следствие этого, подавляющее число впервые выявленных пациенток с запущенными формами, при которых прогноз заболевания крайне неудовлетворителен [3, 4]. На начальных этапах заболевания РЯ не имеет клинических симптомов. Даже при наличии диссеминации метастазов в брюшной полости клиника заболевания носит «стертый» характер, впервые обратившиеся за медицинской

помощью женщины оказываются на поздних стадиях процесса.

Понимание этиологии РЯ в корне изменилось в последние годы. Традиционно считалось, что РЯ развивается из метаплазированного поверхностного эпителия, в котором возникают мутации вследствие травматического повреждения во время овуляции и последующей инвагинации в инклюзионные кисты. Классическая теория подвергнута сомнению. В последние годы в качестве второго источника рака рассматривается первоначальное повреждение эпителия маточных труб вследствие его инвагинации в инклюзионные кисты [5–7]. По морфологической и иммуногистохимической оценке эпителий инклюзионных кист яичника идентичен эпителию маточной трубы. Это заключение было основано на результатах исследования материала профилактических сальпингоооариэктомий у женщин с мутациями в генах *BRCA* и высоким риском развития РЯ. Установлено, что первичные неинвазивные и инвазивные карциномы обнаруживаются в маточной трубе чаще, чем в яичнике [5–7]. Новые сведения о происхождении серозных опухолей имеют значение для диагностики и профилактики рака для женщин с генетической предрасположенностью к РЯ.

На основании клинических, морфологических и молекулярно-генетических данных опухоли яичника делят на 2 группы – I и II типа. Опухоли I типа медленно растут, возникают из пограничных опухолей. К ним относят микропапиллярные серозные, муцинозные, эндометриоидные аденокарциномы. Они характеризуются мутациями в различных генах, включая *KRAS*, *BRAF*, *PTEN* [8, 9]. Опухоли II типа отличаются быстрым ростом, очень агрессивные, как правило, не связаны с предшествующими пограничными опухолями. Диагностируются они на поздних стадиях. К ним относят опухоли высокой степени злокачественности: серозные аденокарциномы, злокачественные мезодермальные опухоли (карциносаркомы) и недифференцированные карциномы. Опухоли II типа характеризуются мутацией *TP53* и высокой генетической неустойчивостью, составляют большинство опухолевых образований яичника [10].

Среди злокачественных эпителиальных опухолей яичников главенствующая роль принадлежит серозному раку. Как известно, у большинства больных (около 80 %) гистологическая форма опухоли представлена серозной аденокарциномой. В новой классификации опухолей яичников (ВОЗ, 2013) злокачественные серозные карциномы подразделены на опухоли низкой степени злокачественности (low grade серозная карцинома, 8460/3) и карциномы высокой степени злокачественности (high grade серозная карцинома, 8461/3). При описании опухолей наряду с эпидемиологической характеристикой, молекулярно-

генетическими нарушениями, клинико-морфологическими данными и иммунопрофилем большое внимание уделяется прогнозу и прогнозирующим признакам [5]. При опухолях низкой степени злокачественности определяется высокая частота мутаций *KRAS* и *BRAF*, а мутации *TP53* отсутствуют. При опухолях высокой степени злокачественности отмечают высокий уровень неустойчивости генома и наличие мутаций *TP53*. Кроме мутации *TP53*, обнаруживается инактивация *BRCA1/2* [5].

Опухоли low и high grade серозных карцином развиваются по разным молекулярным путям, отличаются друг от друга по своей биологии, молекулярно-генетическим особенностям, клиническому течению, прогнозу и ответу на проводимое лечение. Опухоли I типа развиваются пошагово – от серозных цистаденом к пограничным опухолям – и только в дальнейшем приобретают злокачественный характер; составляют приблизительно 5 % всех серозных карцином. Опухоли II типа включают высокозлокачественные агрессивные типы карцином. Исследовательские работы подтверждают происхождение серозных карцином II типа из фимбриальных отделов маточных труб. Однако при изучении результатов лечения пациенток этой группы было отмечено, что носители герминальных мутаций генов *BRCA1/2* существенно лучше отвечают на терапию препаратами платины и в целом отличаются лучшей общей выживаемостью [11–13]. Такой канцерогенез точно установлен только для пациенток-носителей мутаций *BRCA1*, которые составляют не более 10–12 % [14, 15].

Проблема диагностики и лечения опухолей яичников сложна и чрезвычайно актуальна. Даже при наличии диссеминации метастазов в брюшной полости клиника заболевания носит стертый характер. Около 80 % случаев РЯ диагностируют на III–IV стадиях болезни. Опухолевый метастатический асцит и плеврит – частые осложнения при РЯ, летальный исход при РЯ в основном связан с распространением метастазов по перитонеальным и/или плевральным поверхностям [16, 17]. Исследование асцитической и плевральной жидкости в алгоритме обследования пациенток занимает важное место. Результаты цитологического исследования часто служат единственным морфологическим обоснованием диагноза до лечения [18–20]. Кроме цитологического исследования жидкости на наличие клеток опухоли, полученный выпот позволяет проводить иммуноцитохимические (ИЦХ) исследования, значительно повышающие возможности диагностики. Данные об использовании молекулярно-генетических методов исследования клеток опухоли, находящихся в жидкости, в доступной научной литературе немногочисленны, хотя полученные знания важны для лечения и прогноза РЯ.

### Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 65 пациенток с серозным РЯ, находившихся на лечении в Алтайском краевом онкологическом диспансере (АКОД) в течение 2015 г. Дизайн исследования: из цитологических регистрационных журналов выбирали пациенток с подозрением на РЯ, серозную карциному. По данным медицинских карт и канцер-регистра АКОД, а также результатам гистологического исследования уточняли принадлежность клеток опухоли к РЯ и дальнейшую судьбу пациентки. Для цитологической диагностики использовали пункционный материал. Метод световой микроскопии с окрашиванием препаратов по Паппенгейму сочетали с ИЦХ-методом. Применяли стандартную методику проведения ИЦХ-реакций. Для визуализации реакции антиген/антитело использовали тест-систему REAL™ EnVision™ (ДАКО). В качестве хромогена применяли DAB (3,3-diaminobenzidine), после проведения реакции мазки докрашивали гематоксилином.

Молекулярно-генетические исследования проводили на материале с цитологических препаратов. Отобранные комплексы опухолевых клеток отмечали маркером на цитологических препаратах и растворяли лизирующим раствором. При выделении ДНК использовали набор QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия). Очистку нуклеиновых кислот проводили в автоматическом режиме на станции QIAcube по стандартному протоколу. Определение мутаций в генах *BRCA*, *BRAF* и *KRAS* осуществляли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью наборов real-time-PCR (ООО «Биолинк», Россия). Исследовали следующие мутации: в гене *BRCA1* – 5382insC, 4153delA, 185delAG, T300G; в гене *BRCA2* – 6174delT; в гене *KRAS* – G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A, G13D и V600E гена *BRAF*. Статистический анализ проводили на персональном компьютере с использованием программ Microsoft® Office Excel 2007 и Statistica Microsoft Windows, версия 10.0, StatSoft Inc. (США).

### Результаты

Метастаз серозной аденокарциномы по клеточному составу асцитической жидкости диагностировали у 40 (61,5 %) пациенток, у 4 из них наблюдали полисерозит (табл. 1).

В 52 наблюдениях диагноз у пациенток поставлен впервые. Рецидив серозного рака отмечен через 1–9 лет у 20,0 % ( $n = 13$ ) больных. Одногодичная летальность составила 21,5 % ( $n = 14$ ) в сроки от 1 до 9 мес.

Для уточнения первичного очага метастазирующей опухоли ИЦХ-исследования проведены у 12 пациенток. Серозные карциномы яичников имели иммунофенотип: Ber-EP4+, WT-1+, CEAmono-, CEPoly+/-,

Таблица 1. Распределение пациенток в зависимости от выявления метастаза серозной аденокарциномы цитологическим методом

Клеточный материал	Число пациенток	%
Асцитическая жидкость	40	61,5
Плевральная жидкость	3	4,6
Пунктат через задний свод влагалища	15	23,1
Лимфатические узлы	7	10,8
аксиллярные	1	1,5
надключичные	2	3,1
забрюшинные	2	3,1
паховые	2	3,1
<i>Всего</i>	65	100

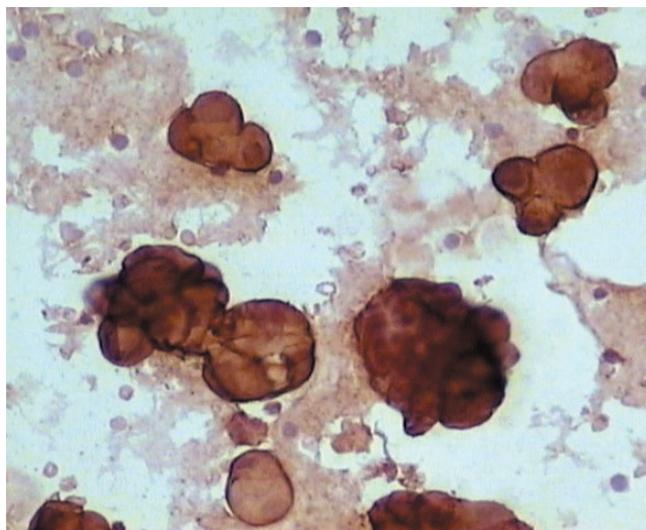


Рис. 1. Цитологический препарат асцитической жидкости. Иммунопозитивная цитоплазматическая реакция (3+) на CA125 Clone OC125 в клетках high grade серозного рака яичника у пациентки 56 лет. Использование полимерной системы иммунодетекции.  $\times 200$

CK7+, CK18+, CK20-, CK5/6-, D2-40-/+, CDX2-, claudin+, CA125+ (рис. 1), изредка отмечали положительную реакцию на калретинин и мезотелин (табл. 2).

Оценка пролиферативной активности клеток опухоли по индексу Ki-67, проведенная в 2 наблюдениях, составила 33,3 %; экспрессия p53 наблюдалась в 2 случаях в 45,3 % клеток.

Молекулярно-генетические исследования проведены у 38 пациенток с серозным РЯ, у 3 (7,9 %) пациенток концентрация выделенной ДНК для исследования была недостаточной. По результатам генетического исследования материала ДНК, пригодного для оценки данных ( $n = 35$ ), во всех наблюдениях отмечено отсутствие мутации V600E в гене *BRAF*. В гене *KRAS* обнаружена генетическая поломка у 5 женщин, у 4 из них была выявлена мутация G12V

Таблица 2. Иммуноцитохимические реакции в клетках метастаза серозного рака яичника в асцитической и плевральной жидкости

Маркер	Число пациенток				
	общее	в зависимости от оценки реакции в клетках метастаза в асцитической и плевральной жидкости			
		3+	2+	1+	–
Calretinin Clone DAK-Calret 1	10	0	0	2	8
Mesothelial Cell Clone HBME-1	10	0	0	3	7
Cytokeratin 5/6 Clone D 5/16 B4	12	0	1	0	11
Cytokeratin 7 Clone OV-TL 12/30	12	12	0	0	0
Cytokeratin 18 Clone DC 10	12	12	0	0	0
Cytokeratin 20 Clone Ks20.8	12	0	0	0	12
Vimentin Clone V9	6	0	0	1	5
Epithelial Antigen Clone Ber-EP4	12	12	0	0	0
Carcinoembryonic Antigen Clone II-7	12	0	0	0	12
Carcinoembryonic Antigen poly	12	0	5	7	0
Podoplanin Clone D2-40	9	0	1	6	2
WT1 (Wilms' Tumor 1 Protein) Clone 6F-H2	10	3	6	0	1
CDX2 Clone DAK- CDX2	7	0	0	0	7
Mammaglobin Clone 304-1A5	2	0	0	0	2
Claudin 4 Polyclonal	7	7	0	0	0
CA 125 Clone OC125	10	10	0	0	0

и в одном – G12D (рис. 2). Мутации в гене *BRCAl* обнаружены в 4 образцах, 3 из которых представлены мутацией 5382insC, одна – T300G (см. рис. 2).

По результатам исследования 13 (20,0 %) пациенток определили в 1-ю группу (low grade) и 52 (80,0 %) – во 2-ю (high grade) в возрасте  $51,29 \pm 21,35$  и  $60,73 \pm 10,47$  года соответственно (рис. 3).

Молекулярно-генетическую исследования проведены у 7 пациенток 1-й группы (low grade), у 5 (71,4 %) из них в гене *KRAS* отмечены описанные выше мутации. У 4 пациенток серозная карцинома была диагностирована ранее, по анамнестическим данным установлено, что прогрессирование заболевания отмечали

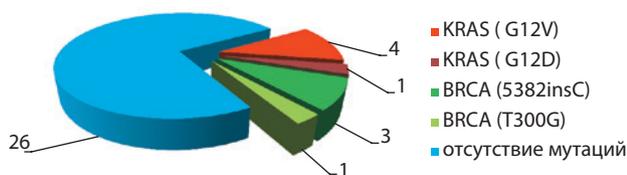


Рис. 2. Мутации, обнаруженные при молекулярно-генетических исследованиях у больных серозным раком яичников

через 3 года ( $n = 2$ ), 6 лет ( $n = 1$ ) и 9 лет (пациентке в настоящий момент 39 лет). Все пациентки группы low grade ( $n = 13$ ) в течение года живы.

Пациенткам группы high grade были проведены ИЦХ-исследования в связи с необходимостью дифференциальной диагностики метастазов РЯ и карцином из других органов. В данном исследовании не было возможности определения мутации в гене *TP53*, однако в 2 наблюдениях при ИЦХ-исследовании проведена реакция с маркером p53 (см. табл. 2). Окрашивание ядер клеток опухоли наблюдали в 33,3 %, что коррелирует с мутацией *TP53*. Молекулярно-генетические исследования в этой группе проведены у 28 из 52 па-

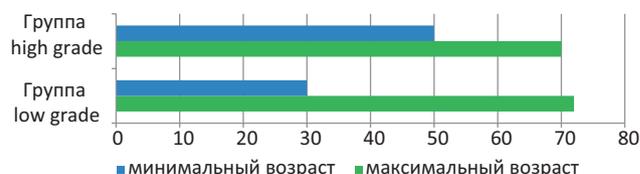


Рис. 3. Возрастной диапазон в группах пациенток с серозным раком яичников low grade и high grade

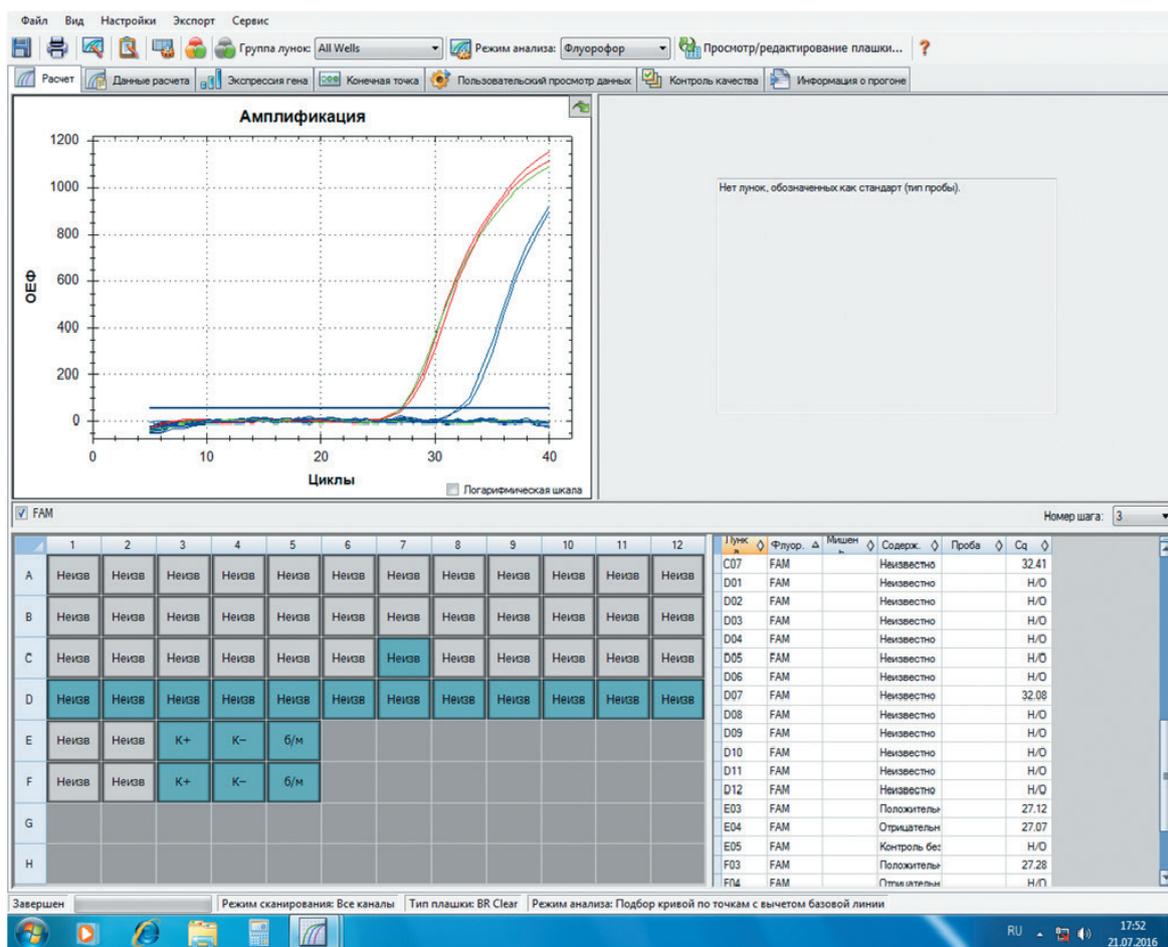


Рис. 4. Мутация 5382insC в гене BRCA1, выявленная посредством аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на приборе CFX-96. ДНК выделена с цитологического препарата пациентки 44 лет с серозным раком яичника high grade

циенток. В течение года летальный исход зарегистрирован в 14 (26,9 %) случаях в группе high grade с серозной карциномой, 4 (14,3 %) пациентки, носители мутаций в гене BRCA1, живы (рис. 4).

При оценке цитологических препаратов серозной карциномы low grade при световой микроскопии ретроспективно отмечали комплексы, формирующие папиллярные, железистые и солидные структуры. Опухолевые клетки были мелкие и средние по размеру (20–35 мкм в диаметре), округлой и овальной формы; ядра занимали большую часть клеточных тел, имели ровные четкие контуры; хроматин в клетках интенсивно окрашен, сетчатый, равномерно распределенный под ядерной мембраной; ядрышки просматривались редко; цитоплазма была скудной, базофильной. В клетках опухоли серозной карциномы группы low grade отмечали признаки секреции в виде венчика тонких волокон с 1 полюса, подобно ресничкам, и присутствие единичных образований псаммомных телец (рис. 5).

Серозный РЯ high grade, по нашим данным, отличался присутствием клеточных скоплений с выраженным полиморфизмом: размер клеток опухоли варьи-

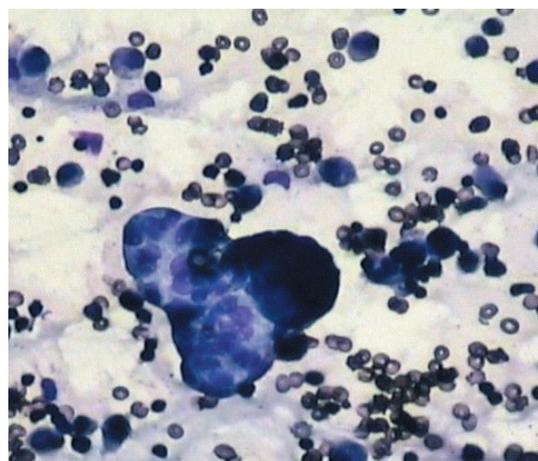
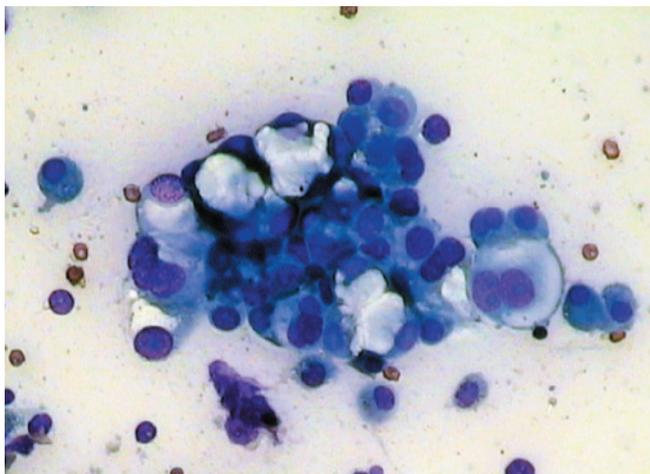


Рис. 5. Цитологический препарат асцитической жидкости. Комплекс клеток серозной карциномы low grade с наличием псаммомного тельца. У пациентки 40 лет обнаружена мутация в гене KRAS – G12V. Окрасивание по Паппенгейму. × 200

ровал от 30 до 80 мкм; ядра неправильной формы, уродливые, разной окраски; в ядрах клеток опухоли просматривались гипертрофированные ядрышки; хро-



**Рис. 6.** Цитологический препарат асцитической жидкости. Комплексы клеток серозной карциномы high grade. При молекулярно-генетическом исследовании у пациентки 66 лет, мутаций в генах BRCA, BRAF, KRAS не обнаружено. Окрасивание по Паппенгейму.  $\times 200$

матин в одних клетках был компактный и гиперхромный, в других – рыхлый, неравномерно распределенный; отмечали разрушенные клетки и митозы; большое количество клеток имело крупные, оптически «пустые» вакуоли (рис. 6).

**Таблица 3.** Распределение признаков (вариантов) клеток метастаза серозного рака яичников по факторам при проведении многофакторного анализа

Клеточные признаки (варианты)	Факторный вес клеточных признаков					
	при карциноме low grade			при карциноме high grade		
	Фактор					
	1	2	3	1	2	3
1. Железистые и железисто-папиллярные комплексы	0,86					0,56
2. Разнообразная, полиморфная форма клеток				0,81		
3. Размеры клеток от 20 до 35 мкм		0,64				
4. Размеры клеток от 30 до 80 мкм					0,86	
5. Ядра овальной формы, смещенные к краю						
6. Гиперхромная, реже – рыхлая структура хроматина ядер						
7. Цитоплазма базофильная, в единичных клетках – мелкозернистая						
8. Гипертрофированные нуклеолы (2–3 мкм)						
9. Крупные, оптически пустые, различные по размеру вакуоли				0,96		
10. Одно-, двух- и многоядерные клетки						
11. Митозы отмечаются от 1 до 4 в поле зрения					0,64	
12. Наличие псаммомных телец			0,21			0,21
13. Наличие признаков секреции в виде венчика тонких волокон с одного полюса		0,36				

**Примечания:** 1. Признаки приведены в порядке уменьшения частоты выявления (значимости) согласно собственным данным. 2. Не приводятся показатели с незначительным факторным весом (пустые клетки).

Для выделения наиболее информативных клеточных признаков в 2 типах серозного РЯ применен многофакторный анализ, в котором оценивали описанные выше признаки (табл. 3).

Наиболее значимыми признаками (вариантами) по факторам для серозной карциномы low grade были папиллярные структуры с факторным весом 0,86; размеры клеток до 35 мкм с факторным весом 0,64. Признаки секреции в виде венчика тонких волокон имели невысокий факторный вес 0,36 и присутствие образований псаммомных телец 0,21 (см. табл. 3).

Для серозной карциномы high grade наиболее высокий факторный вес имел признак наличия крупных, оптически «пустых» вакуолей – 0,96; крупные размеры клеток опухоли до 80 мкм – 0,86; разнообразная, полиморфная форма клеток – 0,81; присутствие разрушенных клеток и митозов – 0,64 (см. табл. 3).

По результатам многофакторного анализа, при цитологической диагностике с использованием только световой микроскопии возможно указание на серозные карциномы низкой степени злокачественности (серозная карцинома low grade, 8460/3) и карциномы высокой степени злокачественности (серозная карцинома high grade, 8461/3), что является основанием

для проведения целенаправленных молекулярно-генетических исследований.

### Заключение

В диагностическом алгоритме обследования пациенток с подозрением на РЯ цитологический метод диагностики выполняет немаловажное значение. Использование метода с применением традиционных цитологических и ИЦХ-методик позволяет при дифференциальной диагностике уточнить принадлежность клеток опухоли к серозному РЯ. Кроме этого, цитологические препараты с наличием достаточного количества клеток опухоли, приготовленных из материала асцитической и плевральной жидкости, а также пунктатов лимфатических узлов и пунктатов через задний свод влагалища, являются полноценным материалом для молекулярно-генетических исследований. В клетках карциномы low grade в нашем

исследовании мутации в гене *KRAS* обнаружены в 71,4 % случаев. Прогноз у этих пациенток более благоприятный, как и у небольшой части пациенток с мутациями *BRCA1*—14,3 % в группе high grade, в связи с тем, что они более чувствительны к терапии препаратами платины. С учетом данного факта молекулярно-генетические исследования необходимо проводить пациенткам с серозной карциномой high grade для выявления мутаций *BRCA1* и мутаций *KRAS* в группе пациенток с карциномой low grade. Важно определять принадлежность клеток опухоли к низкой и высокой степени злокачественности серозных карцином на цитологическом материале. Исследование с применением многофакторного анализа позволило выделить наиболее информативные клеточные признаки в 2 типах серозного РЯ, благодаря чему можно их дифференцировать при световой микроскопии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология 2012;(1):18–23. [Aksel' E.M. Statistics of malignant tumors of the female genital sphere. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2012;(1):18–23. (In Russ.)].
2. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics. *CA. Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
3. Fleming J.S., Beaugie C.R., Haviv I. et al. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol* 2006;247:4–21.
4. Жордания К.И., Хохлова С.В. Ранний рак яичников. Наш взгляд на проблему. *Онкогинекология* 2012(1):51–8. [Zhordania K.I., Khokhlova S.V. Early ovarian cancer. Our view of the problem. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2012(1):51–8. (In Russ.)].
5. Ожиганова И.Н. Морфология рака яичников в классификации ВОЗ 2013 года. *Практическая онкология* 2014;15(4):143–52. [Ozhiganova I.N. Morphology of the ovarian cancer in the WHO classification 2013. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2014;15(4):143–52. (In Russ.)].
6. Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Калининцева Е.В. Два пути развития серозного рака яичников. *Онкогинекология* 2014;(3):42–8. [Zhordania K.I., Payanidi Yu.G., Kalinicheva E.V. Two ways of development of the serous ovarian cancer. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2014;(3):42–8. (In Russ.)].
7. Нейштадт Э.Л., Ожиганова И.Н. Опухоли яичника. СПб.: Фолиант, 2014. 350 с. [Neyshtadt E.L., Ozhiganova I.N. Ovarian tumors. Saint Petersburg: Foliant, 2014. 350 p. (In Russ.)].
8. Heintz A.P., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the ovary FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):161–92.
9. Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374:1371–82.
10. Kurman R.J., Viswanathan K., Roden R. et al. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:351–6.
11. Rubin S.C., Benjamin I., Behbakht K. et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of *BRCA1*. *N Eng J Med* 1996;335:1413–6.
12. Демидова И.А. Наследственно обусловленный рак яичников. Современная онкология 2015;17(3):70–5. [Demidova I.A. Inherited ovarian cancer. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology* 2015;17(3):70–5. (In Russ.)].
13. Yang D., Khan S., Sun Y. et al. Association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with survival, chemotherapy sensitivity, and gene mutator phenotype in patients with ovarian cancer. *JAMA* 2011;306(14):1557–65.
14. Kurman R.J., Ellenson L.H., Ronnett B.M. Blaustein's pathology of the female genital tract. Sixth edition. Springer, 2011. 1252 p.
15. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARS: Lyon, 2014. 307 p.
16. Kobayashi Y., Terauchi F., Nishi H. et al. A case of advanced ovarian cancer upstaged on the bases of pleural washing cytology. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(3):588–92.
17. Campos, S.M., Ghosh S. A current review of targeted therapeutics for ovarian cancer. *J Oncol* 2010;2010:149362. DOI: 10.1155/2010/149362.
18. Khan N., Afroz N., Aquil B. et al. Neoplastic and non-neoplastic ovarian masses. Diagnosis on cytology. *J Cytol* 2009;(26): 129–33.
19. Koss L.G., Melamed M.R. Tumours of the ovary and fallopian tube: In: Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. 5th ed. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P. 491–508.
20. Mathur S.R. Ovarian cancer: role of cytology. *Indian J Med Paediatric Oncol* 2007;27(1):5–6.

## Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека

А.Г. Кедрова<sup>1</sup>, С.А. Леваков<sup>1, 2</sup>, М.Д. Царенко<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России»; Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

<sup>2</sup>Институт профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>3</sup>Женская консультация ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 170 ФМБА России»; Россия, Московская область, Королев, ул. Ленина, 2

Контакты: Анна Генриховна Кедрова [kedrova.anna@gmail.com](mailto:kedrova.anna@gmail.com)

Лучшее понимание жизненного цикла вирусов папилломы человека (ВПЧ) и ответных реакций естественного иммунного контроля позволило искать пути снижения репликационной нагрузки вирусных белков и активизировать механизмы врожденного иммунитета для быстрой элиминации вируса. Это крайне важно, так как основным причинным фактором развития рака шейки матки является персистирующая папилломавирусная инфекция, в основном типов 16, 18, 35, 45, 52. Программа скрининга, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в 2001 г., за 3 года выявила около 10 % женщин из 30 000, имеющих повреждения эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени и выше, еще 14 % пациенток имели положительный тест на ВПЧ, в основном присутствовали несколько штаммов. При этом уровень персистирующей инфекции (наличие одного типа вируса в течение 12 мес) был значительно выше среди курящих и среди женщин старше 35 лет. В нашем исследовании применение Изопринозина в течение 28 дней в дозе 50 мг/кг/сут способствовало быстрой элиминации вируса, сохраняющейся более 12 мес у 91,8 % пациенток.

**Ключевые слова:** легкая дисплазия шейки матки, интраэпителиальная неоплазия I степени, интраэпителиальные поражения низкой степени, инозин пранобекс, папилломавирусная инфекция

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-77-83

### Long-term results of treatment for benign cervical epithelial changes associated with human papillomavirus

A.G. Kedrova<sup>1</sup>, S.A. Levakov<sup>1, 2</sup>, M.D. Tsarenko<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia;  
91 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;  
8 Trubetskaya St., Build. 2, Moscow, 119991, Russia;

<sup>3</sup>Women' Consultation Clinic, Medical and Sanitary Unit № 170, Federal Biomedical Agency of Russia;  
2 Lenina St., Korolev, Moscow Region, Russia

A better understanding of the life cycle of human papillomaviruses (HPV) and innate immune control responses made it possible to look for ways of reducing the replication load of viral proteins and to activate the mechanisms of innate immunity for rapid viral elimination. This is extremely important since persistent infection mainly with papillomavirus types 16, 18, 35, 45, and 52 is the major cause of cervical cancer. Over 3 years, the screening program proposed by the World Health Organization in 2001 could reveal about 10 % of the 30 000 women who had moderate and severe or more cervical epithelial lesion and other 14 % had a HPV positive test showing mainly the presence of several strains. The level of persistent infection (the presence of one type of the virus within 12 months) was significantly higher among smokers and women older than 35 years of age. In our trial, the use of Isoprinosine in a dose of 50 mg/kg/day for 28 days contributed to rapid viral elimination persisting longer than 12 months in 91.8 % of the patients.

**Key words:** mild cervical dysplasia, intraepithelial neoplasia grade 1, low-grade intraepithelial lesions, inosine pranobex, papillomavirus infection

#### Введение

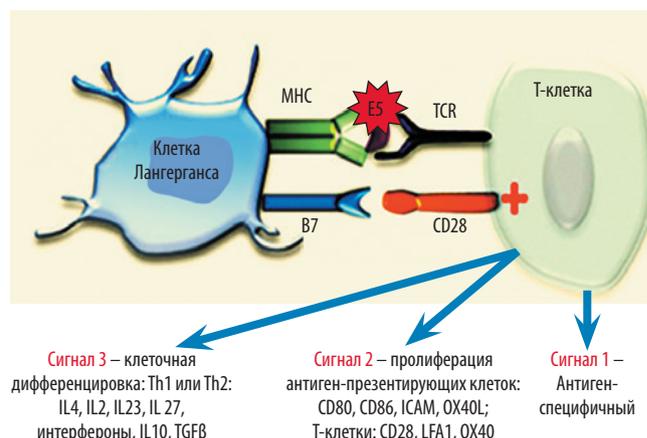
Внедрение цитологического цервикального скрининга за 50 лет продемонстрировало падение заболеваемости инвазивным раком шейки матки на 70 % [1]. Сегодня заболеваемость в США составляет 7–9 случа-

ев на 100 тыс. населения [2, 3], а в России – 13–15 случаев [4]. Анализ эпидемиологических данных показывает, что в России даже при наличии государственных гарантий медицинской помощи каждая 3-я женщина посещает гинеколога не чаще 1 раза в 5 лет [5].

Это снижает чувствительность цитологического контроля и требует внедрения новых методик выявления пациенток высокого риска.

Молекулярные методы диагностики вируса папилломы человека (ВПЧ), введенные в стандартную клиническую практику во многих странах, позволили обнаружить много женщин с онкогенными типами ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82) и фоновой метаплазией или гиперплазией цервикального эпителия [6]. Такие пациентки требуют цитологического и часто морфологического контроля за состоянием эпителия. В целом в странах с развитой экономикой, где проводился скрининг риска рака шейки матки по ВПЧ-тесту, 25 % обследованных в возрасте 14–59 лет имели клинически значимую ВПЧ-нагрузку, у них существовал крайне высокий риск персистенции инфекции и интегративных изменений в геноме клетки для развития опухоли [7]. При этом современное понимание тонкостей биологии вируса показало, что для самоочищения от ВПЧ-инфекции необходимы длительный период активации клеточного иммунитета по типу Th1, высокое соотношение CD4/CD8 и формирование иммунитета к ранним капсидным белкам. Также необходимо уменьшить частые сопутствующие факторы персистенции: бактериальную нагрузку влагалища с изменением pH и гиперпластические процессы в эпителии, к которым относятся плоскоклеточная незавершенная метаплазия, связанная с воспалением или гормональной дисфункцией, и микрожелезистая гиперплазия, чаще ассоциирующаяся с гормональными перестройками [8]. Возраст, расовая принадлежность, период сексуальной активности, возраст полового дебюта, курение, число половых партнеров не продемонстрировали убедительного влияния на длительность персистенции ВПЧ [9]. Только больные с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями особенно восприимчивы к ВПЧ-инфекции и, как известно, трудно поддаются лечению [10].

Типы ВПЧ высокого риска – 16, 18, 31, 35 и 45 – связаны с развитием до 99 % всех карцином шейки матки и аногенитальной области [11]. Начальные повреждения эпителия, ассоциированные с этими вирусами, при определенных условиях могут регрессировать даже без лечения. Тем не менее в ограниченном числе случаев повреждения сохраняются или прогрессируют в инвазивный рак из-за отсутствия или неэффективности иммунологических реакций. Механизм иммунного ответа играет важную роль в контроле и ограничении инфекции ВПЧ. Подавление ВПЧ-индуцированных поражений зависит от типа воспалительной реакции и проникновения лимфоцитов в зараженные ткани. При обнаружении ВПЧ типов 16 и 18 негативная регуляция клеточного иммунитета начинается уже с первых этапов репликации эписомального генома – за счет блокирования белком E5 антигенпрезентирующих свойств клеток Лангерганса (рис. 1).



**Рис. 1.** Негативная регуляция клеточного иммунитета за счет блокирования белком E5 антигенпрезентирующих свойств клеток Лангерганса

Этот наименьший гидрофобный белок вируса представляет собой структуру из 83 аминокислот типа HR-HPV16, находится на мембранах эндоплазматического ретикулума аппарата Гольджи, может взаимодействовать с несколькими клеточными белками, в том числе с рецептором эпидермального фактора роста, Fas-антигеном, рецептором колониестимулирующего фактора, что тормозит миграцию иммунокомпетентных клеток в зону поражения. Синтез белка E5 происходит одновременно с E2, в ранней стадии папилломавирусной инфекции, в глубоких слоях инфицированного эпителия, что позволяет быстро ингибировать функцию клеток Лангерганса, находящихся в среднем слое эпителия. Блокирование молекулы MHC класса I (HLA) происходит через взаимодействие с вакуолярной H-субъединицей аденозинтрифосфатазы эндосомы (16 кДа). Дополнительно сложные взаимодействия белков E6/E7, деактивирующих CL14 и снижающих продукцию цитокинов и интерферонов, ограничивают клеточно-опосредованную реакцию местного иммунитета [12]. Таким образом, низкая клеточная активность лимфоцитов CD3, CD20 и CD45 при наличии ВПЧ типов 16 и 18 в шейке матки означает ограниченный иммунный ответ и отражает негативные последствия заболевания, способствующие местному рецидиву и прогрессированию дисфункции эпителия, при этом скорость трансформации эпителия намного выше при его фоновых доброкачественных изменениях [13]. Например, по последней морфологической классификации Д.Р. Курмана (2014) к ним можно отнести патологию плоского эпителия: плоскоклеточную метаплазию воспалительного, травматического или гормонального генеза, остроконечные кондиломы, ассоциированные с неонкогенными типами ВПЧ, и плоскоклеточную папиллому (код 8052/0). Начальная патология железистого эпителия представлена еще большим разнообразием: эндоцервикальный полип, папилломы мюллеровых клеток, наботовы ки-



**Рис. 2.** Фоновые процессы могут иметь внешний вид малоизмененной зоны трансформации с нежной ацетобелой реакцией, нежной пунктуацией, мозаикой, «пестрой» йодной пробой

сты, микрожелезистая гиперплазия, дольчатая эндоцервикальная железистая гиперплазия, диффузная гиперплазия мезонефроидных остатков в эндоцервиксе, реакция гиперплазии Ариас-Стеллы, эндоцервикоз, эндометриоз, тубоэндометриоидная метаплазия, эктопическая ткань предстательной железы. При кольпоскопии такие фоновые процессы могут иметь внешний вид измененной зоны трансформации с нежной ацетобелой реакцией, нежной пунктуацией, мозаикой, «пестрой» йодной пробой (рис. 2). При нормализации рН среды, снятии воспаления и после корректировки гормональных изменений они быстро восстанавливаются в нормальный зрелый эпителий. Однако при заражении онкогенными типами ВПЧ фоновые процессы эпителия быстро трансформируются в интраэпителиальные неоплазии [14].

Учитывая вышесказанное, современная медикаментозная терапия иммунокорригирующими препаратами имеет смысл для профилактики дисплазий и уменьшения времени вирусного инфицирования. Накопленный опыт уже доказал ее эффективность, однако до сих пор на гинекологических форумах выбор препарата и схемы лечения вызывает бурные дискуссии, часто обусловленные богатым выбором иммуномодуляторов. Активные иммунотерапевтические подходы, индуцирующие клеточный или гуморальный иммунный ответ у пациентов, до сих пор не всегда входят в стандарт клинического применения. Разноплановые рекомендуемые режимы лечения, часто с неадекватным сочетанием нескольких иммуномодуляторов или недостаточным дозированием препаратов, приводят к дискредитации методик и к путанице в сознании врачей, вызывая отрицательное отношение к медикаментозной терапии у женщин с низким уровнем поражения эпителия шейки матки [15].

Одним из наиболее изученных в нашей стране и мировой практике системных иммуномодуляторов, используемых при лечении вирусной патологии половых органов, является инозин пранобекс. По данным исследований противовирусное и иммуномодулирующее действие препарата позволяет достичь 96 % эф-

фективности при его комбинации с деструктивными методами лечения в случаях умеренной или тяжелой дисплазии эпителия, снижая частоту рецидивов в 3 раза [16]. При остроконечных кондиломах и легкой дисплазии эпителия эффективность инозина пранобекса (без деструкции шейки) составляет от 67 до 90 % [13–16]. Думаем, что гетерогенная эффективность в этих работах была связана с разными режимами терапии, что приводило к неоптимальному лечению пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки. С учетом того, что инозин пранобекс — единственный системный иммуномодулятор, официально включенный в российский Протокол ведения больных с папилломавирусной инфекцией [17], становится актуальным проследить отдаленные результаты пациенток, пролеченных в оптимально-рекомендуемом режиме. В связи с этим мы изучили эффективность и переносимость препарата Изопринозин для лечения ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия шейки матки в 28-дневном режиме и проследили отдаленные результаты по развитию рецидивов болезни и ВПЧ-реинфекции.

#### Материалы и методы

Нами отобраны 76 пациенток репродуктивного возраста, имеющих цитологические признаки легкой дисплазии шейки матки и/или нежные кольпоскопические изменения эпителия. У всех выбранных больных патология ассоциировалась с папилломавирусной инфекцией онкогенных типов, диагностированной методом полимеразой цепной реакции в режиме реального времени. Критериями отбора пациенток для лечения и отдаленного анализа служили следующие признаки:

- возраст 20–55 лет;
- информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных истории болезни;
- наличие начальных повреждений эпителия (атипичные клетки неясного генеза (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS) или легкая

дисплазия шейки матки) при кольпоскопической картине «нежных» изменений в зоне трансформации;

- обнаружение ВПЧ онкогенных типов (16 и/или 18) в количестве  $\geq 3$  lg на  $10^5$  клеток.

Критериями исключения были противопоказания к приему инозина пранобекса, наличие аутоиммунных, системных заболеваний, беременность или кормление грудью, а также интеллектуальные нарушения, влияющие на способность адекватно следовать схеме приема препарата.

Все пациентки получали инозин пранобекс (Изопринозин, ООО «Тева») в течение 28 дней в дозировке 50 мг/кг/сут, т. е. 1 таблетку (500 мг) на 10 кг массы тела. Суточная доза составляла 6–8 таблеток с разделением на 3 приема. Контроль осуществляли через 6 и 12–18 мес после лечения. Оценка эффективности лечения, так же как и первичная диагностика, включала несколько методов: кольпоскопический динамический контроль изменений эпителия, цитологическое исследование мазков с экто- и эндоцервикса, а также определение динамики изменения ВПЧ-нагрузки (тест-система «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр FRT», зарегистрированная в России). Преимуществом методики является возможность совмещения 2 тестов: детекции и количественного определения специфической ДНК ВПЧ типов 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 при концентрациях не менее  $5 \times 10^3$  копий/мл [18]. Кольпоскопию с регистрацией изображений и сравнение их в динамике проводили с использованием кольпоскопа LeiseCap. Основные начальные изменения эпителия шейки матки имели картину воспаления с «небольшой пунктуацией или рисунком в виде полей, петель, колец», на которые мало действует уксусная кислота (максимально – нежная ацетобелая реакция) [19, 20]. Также могли обнаруживаться небольшие «пестрые» фрагменты йод-негативных участков, свидетельствующие о незрелости эпителия. Переносимость инозина пранобекса и субъективное отношение к лечению оценивали по результатам анкетирования больных, которые фиксировали в поликлинической карте.

### Результаты

Начальные ВПЧ-ассоциированные поражения эпителия шейки матки чаще встречались у молодых женщин, средний возраст составил  $32,3 \pm 4,7$  года (см. таблицу). По данным цитологического обследования у 64,6 % женщин определялась легкая дисплазия эпителия, у 19,7 % обнаружены атипичные клетки неясного генеза (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS) и кольпоскопические начальные признаки поражения эпителия, у 15,7 % – цитологическая норма или физиологическая метаплазия. У всех больных, включенных в исследование, определялась клинически значимая ДНК вирусов ( $> 3$  lg на  $10^5$  кле-

ток). Расхождение кольпоскопического и цитологического заключений имелось у 15,8 % больных, что можно связать с наличием признаков вульвовагинита или бактериального вагиноза или с разным типом зоны трансформации. Как известно, при зоне трансформации I типа частота расхождений диагнозов минимальна, а при зоне трансформации III типа (недостаточная визуализация) разночтения достигают 40 % [21]. С учетом влияния признаков бактериального вагиноза на кольпоскопическую и цитологическую картину 42 (55,2 %) женщины дополнительно получали местное лечение Нео-Пенотраном в течение 10 дней, а затем 2 раза в неделю свечи Вагинорм С. Также необходимо отметить, что у 54 % больных определялся высокий титр ДНК ( $> 5$  lg на  $10^5$  клеток), что часто свидетельствует о неблагоприятном прогнозе – персистенции вируса.

Среди больных репродуктивного возраста с признаками ВПЧ-ассоциированных начальных изменений эпителия шейки матки, принимавших инозин пранобекс в течение 28 дней, при контрольном осмотре через 6 мес цитологическая норма была выявлена в 83,6 % случаев, а через год – в 97,4 % (см. таблицу). Тенденция кольпоскопической картины также была хорошей, после проведения медикаментозной терапии положительная динамика, отмеченная у 86,2 % пациенток, сохранялась через год. Изменения при кольпоскопии, скорее всего, были вызваны сопутствующей инфекционной патологией, которая выявлялась в 5–7 % наблюдений. Молекулярный контроль по ДНК ВПЧ показал снижение вирусной нагрузки или элиминацию вируса после лечения у 93 % женщин. А через год вирус не определялся у 92 % больных. В предыдущих работах мы показывали, что самоэлиминация вируса происходит у 43,6 % пациенток, отбираемых по аналогичному ВПЧ-критерию. Как известно, самостоятельное очищение от вируса связано с активацией собственной иммунной системы, однако скорость и эффективность его лучше в группах женщин, принимавших Изопринозин. В нашем исследовании не было ни одного случая отказа от медикаментозного лечения, что еще раз подтверждает хорошую переносимость 28-дневного режима приема препарата. Высокая комплаентность достигалась тщательной работой с женщинами, объяснением целей и задач терапии.

У 2 пациенток, у которых через 6 мес наблюдения имелись цитологические или кольпоскопические признаки аномального эпителия, мы применяли деструктивный метод лечения – метод петлевой эксцизии зоны трансформации аппаратом «Сургитрон» и проводили еще 1 курс терапии Изопринозином. После комбинированного лечения ВПЧ-тест и цитологический контроль были отрицательными. Наличие ВПЧ через 6 мес у 2 больных было связано с изначально

## Клиническая характеристика групп пациенток

Программы обследования	Исходные данные	Доступные данные через 6 мес	Отдаленные результаты (через 12–18 мес)
Число пациенток	76	58	39
Средний возраст, лет	32,3 ± 4,7	28 ± 3,2	28 ± 2,1
<b>Цитологические результаты</b>			
Норма или метаплазия, %	15,7	83,6	97,4
Дискератоз, лейкоплакия, атипия неясного генеза, %	19,7	14,2	2,6
Легкая дисплазия, %	64,6	3,2	–
<b>Данные расширенной кольпоскопии</b>			
Норма, %	9,2	86,2	79,5
Признаки расширенной зоны трансформации, незавершенная зона трансформации, %	22,4	10,3	12,8
Нежный ацетобелый эпителий, изменения легкой степени тяжести, %	68,4	3,5	7,7
Расхождение кольпоскопической картины и цитологических заключений, %	15,8	5,3	2,6
<b>Результаты определения концентрации ДНК вируса папилломы человека</b>			
Отрицательный результат теста, %	0	81,0	91,8
От 3 до 5 Ig на 10 <sup>5</sup> клеток, %	3,9	12,0	3,1
> 5 Ig на 10 <sup>5</sup> клеток, %	54,0	0	0
Выявлены сопутствующие инфекции, %	42,1	7,0	5,1

недооцененной тяжестью поражения эпителия. При гистологическом исследовании удаленного препарата была обнаружена умеренно-тяжелая дисплазия. Эти женщины также выиграли от приема Изопринозина, так как оставались под тщательным контролем врача, что способствовало своевременному лечению.

**Обсуждение**

Современные данные о жизненном цикле онкогенных типов ВПЧ демонстрируют угнетение местного иммунитета за счет иммуносупрессивных свойств вирусных белков. Вирусные белки за счет блока экспрессии индоламина-2,3-диоксигеназы и ингибирования экспрессии E-кадгерина снижают активность клеток Лангерганса и их способность выполнять презентацию вирусного антигена. В этом случае целесообразна активация клеточного (Th1) иммунитета для увеличения числа НК-клеток и функциональных макрофагов. Сдвиг баланса в сторону Th2-иммунитета приводит к непродуктивному воспалению и акти-

вации ангиогенеза за счет стимуляции трансформирующего фактора роста, интерлейкина-10 и матричных металлопротеаз [22]. Такой эволюционно выработанный механизм самозащиты позволяет вирусу существовать в эписомальной фазе достаточно длительный период, требуемый для количественного синтеза онкогенных белков E6/E7 и транслокации в геном. Механизмы «ухода» ВПЧ от иммунной системы, а также известное иммуносупрессивное действие ВПЧ обуславливают целесообразность применения и эффективность иммуномодуляторов при эписомальных формах вируса.

Наш выбор иммуномодулятора основывался на клиническом опыте применения инозина пранобекса, который показал, что препарат имеет широкий спектр противовирусной активности, в том числе в борьбе с симптомами подострого склерозирующего панэнцефалита, при папилломавирусной инфекции, остроконечных кондиломах вульвы и влагалища [23, 24]. Инозин пранобекс может задерживать прогрессирование ВИЧ-инфекции

[25] и быть использован в качестве иммунорегуляторного средства для лечения иммунопатологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит [26] и гнездная алопеция [27]. Современное изучение фармакокинетических характеристик инозина пранобекса на группах добровольцев показало его рациональную фармакодинамику и безопасность клинического применения в дозировках до 100 мг/кг, т. е. 2 таблетки на 10 кг массы тела [28].

Преимущество препарата перед другими иммуномодуляторами состоит в том, что он обладает действием в отношении различных звеньев иммунитета и нормализует функциональные способности клеток [26]. Наличие у него прямого противовирусного действия, связанного с нарушением транскрипции и репликации вирусных белков, позволяет снижать вирусную нагрузку, что при одновременной нормализации функциональной активности макрофагов приводит к ускорению элиминации ВПЧ. Наши данные показали, что эффективность инозина пранобекса зависит от длительности курса, 28-дневный режим позволяет достигать элиминации вируса у 72,4 % больных в течение 6 мес. По данным литературы, среднее время самоэлиминации вируса при хорошей работе иммунной системы достигается в среднем за 368–384 дня [29]. Необходимо отметить, что выбор данного режима лечения для выполненного клинического протокола был обусловлен накопленным клиническим опытом применения препарата.

По данным многих авторов, истинное неэффективное лечение иммуномодуляторами не превышает 8–12 % наблюдений, что, возможно, связано с другими проблемами вторичных иммунодефицитных состояний, например с генетическими особенностями человеческого лейкоцитарного антигена. До проведения исследования мы анализировали случаи из собственной клинической практики, когда женщина имела неудачный опыт применения инозина пранобекса, т. е. вирус и изменения эпителия определялись как до, так и после лечения. Основными причинами этого были неправильный режим, короткие курсы или низкая

комплаентность. Дозировки препарата 1,5–2,0 г/сут, сокращение времени его приема до 1 нед, а также его применение при умеренной и тяжелой дисплазии без деструктивных методов лечения не имели эффекта, а в дальнейшем сказывались на недоверии пациентки врачу. Приходится констатировать тот факт, что в клинической практике приверженность женщин с папилломавирусной инфекцией медикаментозному лечению в 20–30 % наблюдений остается неудовлетворительной и в подавляющем большинстве случаев проблема заключается в отсутствии эффективной коммуникации «врач–пациент». При этом применение инозина пранобекса приобретает популярность у специалистов различного профиля, о чем свидетельствует появление на фармацевтическом рынке генерических препаратов.

### Заключение

Современное понимание особенностей существования ВПЧ в эпителии шейки матки, процесса развития папилломавирусной инфекции, вероятности ее прогрессирования и регресса определяет тактику лечения начальных повреждений шейки матки, ассоциированных с ВПЧ. По нашему опыту, инозин пранобекс может быть рекомендован как препарат, используемый в режиме монотерапии для лечения начальных поражений эпителия шейки матки (ASCUS, легкая дисплазия). Препарат показал эффективность и хорошую переносимость 28-дневного режима лечения из расчета 500 мг (1 таблетка) на 10 кг массы тела больной в сутки. Нормализация микробиоценоза влагалища и местного иммунитета позволяет предупредить рецидивы ВПЧ-инфекции и снизить риски повреждений эпителия. Полученные нами данные еще раз демонстрируют необходимость активной тактики ведения пациенток с начальными поражениями эпителия шейки матки, включая терапию Изопринозином, для уменьшения сроков персистенции вируса и поддержания здорового состояния эпителия длительное время.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. SEER cancer statistics review, 1975–2006. National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/).
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
4. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика. 2-е изд. Ч. I. СПб., 2015. 223 с. [Merabishvili V.M. Oncological statistics. 2<sup>nd</sup> ed. Part I. Saint Petersburg, 2015. 223 p. (In Russ.)].
5. Радзинский В.Е. Цервикальный скрининг: что мешает повсеместному внедрению? Материалы IX Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии». StatusPraesens 2015;сентябрь. [Radzinskiy V.E. Cervical screening: what is barring the universal implementation? Materials of the IX All-Russian workshop «Reproductive potential of Russia: versions and contraversions». StatusPraesens 2015;September. (In Russ.)].
6. Sabatino S.A., White M.C., Thompson T.D. et al. Cancer screening test use – United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(17):464–8.
7. Huh W.K., Ault K.A., Chelmon D. et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim

- clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136(2):178–82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022.
8. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147–72. DOI: 10.3322/caac.21139.
9. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Ed. by R.J. Kurman. 2014.
10. Mu oz N., Bosch F.X., de Sanjos S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Engl J Med* 2003;348(6):518–27. DOI: 10.1056/NEJMoa021641.
11. Crum-Cianflone N., Hullsiek K.H., Satter E. et al. Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med* 2009;169(12):1130–8. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.104.
12. Ashrafi G.H., Salman N.A. Pathogenesis of human papillomavirus – immunological responses to HPV infection. In: *Human papillomavirus: Research in a global perspective*. Ed. by Rajamanickam Rajkumar. InTech, 2016. DOI: 10.5772/63965.
13. Cicchini L., Westrich J.A., Xu T. et al. Suppression of antitumor immune responses by Human papillomavirus through epigenetic downregulation of CXCL14. *MBio* 2016;7(3). DOI: 10.1128/mBio.00270-16.
14. Acuta E., Butureanu S., Zugun-Eloae F. et al. Potential value of in situ cellular immune response in HPV subtype 16 and 18 positive cervical cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(3):817–22.
15. Kelesidis T., Aish L., Steller M.A. et al. Human papillomavirus (HPV) detection using in situ hybridization in histologic samples: correlations with cytologic changes and polymerase chain reaction HPV detection. *Am J Clin Pathol* 2011;136(1):119–27. DOI: 10.1309/AJCP03HUQYZMWATP.
16. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала *StatusPraesens*, 2014. С. 407. [Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, esthetic correction: guidelines for practicing physicians. Ed. by S.I. Rogovskaya, E.V. Lipova. Moscow: Edition of *StatusPraesens*, 2014. P. 407. (In Russ.)].
17. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология* 2005;(7):170–4. [Kedrova A.G., Podistov Yu.I., Kuznetsov V.V. et al. Role of the antiviral therapy in the comprehensive therapy treatment of patients with epithelial dysplasia and pre-invasive cervical cancer. *Ginekologiya = Gynecology* 2005;(7):170–4. (In Russ.)].
18. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. *Русский медицинский журнал* 2007;16(3):1–4. [Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I. Isoprinosisine possibilities in the treatment of chronic cervicitis and vaginitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2007;16(3):1–4. (In Russ.)].
19. Роговская С.И., Теребнева Л.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени. *Акушерство и гинекология*, 2013;(2):136–43. [Rogovskaya S.I., Terebneva L.I. Clinical aspects of low grade squamous intra-epithelial lesions. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2013;(2):136–43. (In Russ.)].
20. Линаск Л.И., Григорьева Е.Е. Опыт применения Изопринозина при заболеваниях шейки матки на фоне папилломавирусной инфекции у подростков и молодых женщин. *Русский медицинский журнал* 2008;16(19):1221–5. [Linask L.I., Grigor'eva E.E. Experience of Isoprinosisine application at cervical diseases at the background of the papilloma viral infection at teenagers and young women. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2008;16(19):1221–5. (In Russ.)].
21. Елисеева М.Ю., Мымбаев О.А. Вспомогательная иммунотерапия ВПЧ-ассоциированных поражений слизистых оболочек и кожи уrogenитальной и перианальной локализации (систематический обзор литературы и метаанализ применения Инозина Пранобекса). *Гинекология* 2009;11(5):22–33. [Eliseeva M.Yu., Mymbaev O.A. Auxiliary immune therapy of HPV-associated lesions of mucous membranes and skin with urogenital and perianal localization (systemic literature review and meta-analysis of Inosine Pranobex application). *Ginekologiya = Gynecology* 2009;11(5):22–33. (In Russ.)].
22. Протоколы ведения больных. Инфекции, передаваемые половым путем. Под ред. В.И. Кисина. М.: НЬЮДИАМЕД, 2014. 464 с. [Patient management protocols. Sexually transmitted infections. Ed. by V.I. Kisina. Moscow: NEWDIAMED, 2014. 464 p. (In Russ.)].
23. Cuzick J., Ambroisin L., Cadman L. et al. Performance of the Abbott RealTime high-risk HPV test in women with abnormal cervical cytology smears. *J Med Virol* 2010;82(7):1186–91. DOI: 10.1002/jmv.21801.
24. Insinga R.P., Dasbach E.J., Elbasha E.H. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infect Dis* 2009;9:119. DOI: 10.1186/1471-2334-9-119.
25. Шипулина О.Ю., Кувейда Д.А. Перспективы использования ВПЧ-тестов «Амплисенс» для скрининговой диагностики предраковых заболеваний шейки матки в России. Рекомендации ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. М., 2011. [Shipulina O.Yu., Kuevda D.A. Prospects of use of Amplisense HPV-tests for the screening diagnostics of pre-cancer cervical diseases in Russia. Recommendations of Central SRI of Epidemiology at the Rospotrebnadzor. Moscow, 2011. (In Russ.)].
26. Назарова Н.М., Бестаева Н.В., Прилепская В.Н. и др. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология* 2012;(5):10–6. [Nazarova N.M., Bestaeva N.V., Prilepskaya V.N. et al. New trends and debating points of the diagnostics and treatment of papilloma viral infection-associated diseases. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2012;(5):10–6. (In Russ.)].
27. Короленкова Л.И., Анисенкова Е.В., Бабаев А.А., Новиков В.В. Растворимые дифференцировочные молекулы адаптивного иммунного ответа у больных CIN, микроинвазивным и инвазивным раком шейки матки. В сб.: *Материалы глобального онкологического форума EAFO*. М., 2012. С. 95. [Korolenkova L.I., Anisenkova E.V., Babaev A.A., Novikov V.V. Soluble differentiating molecules of the adaptive immune response at patients with CIN, microinvasive and invasive cervical cancer. In: *Materials of the global oncologic forum EAFO*. Moscow, 2012. P. 95. (In Russ.)].
28. Tay S.K. Efficacy of inosine pranobex oral therapy in subclinical human papillomavirus infection of the vulva: a randomized double-blinded placebo controlled study. *Int J STD AIDS* 1996;7(4):276–80.
29. Georgala S., Katoulis A., Befon A. et al. Oral inosiplex in the treatment of cervical condylomata acuminata: a randomized placebo-controlled trial. *BJOG* 2006;113(9):1088–91. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01041.x.

## Возможности лапароскопического доступа в лечении больных злокачественными опухолями яичников

А.С. Хаджимба

ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»;  
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А

Контакты: Анжелла Славиковна Хаджимба Khadzhimba@gmail.com

Проанализированы результаты лечения 134 больных раком яичников I стадии, из них 48 пациенткам выполнены операции лапароскопическим доступом. С технической точки зрения, касающейся длительности операции, объема кровопотери, отсутствия как интра-, так и послеоперационных осложнений, коротких сроков реабилитации больных, лапароскопический доступ можно признать наиболее предпочтительным. Однако при сопоставлении сроков безрецидивной выживаемости отмечена тенденция к их уменьшению после лапароскопических операций по сравнению с открытыми вмешательствами, что заставляет с осторожностью относиться к широкому использованию данной методики даже при начальной стадии рака яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, лапароскопический доступ, осложнения, сроки реабилитации, безрецидивная выживаемость

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-84-88

### Possibilities of laparoscopic approach in the treatment of patients with ovarian malignancies

A.S. Khadjimba

St. Petersburg Scientific and Practical Center for specialized types of (oncological) medical care; 68A Leningradskaya St.,  
Pesochnyi village, Petersburg, 197758, Russia

Results of treatment of 134 patients with stage I ovarian cancer were analyzed, 48 of these patients underwent laparoscopic surgery. From a technical point of view, concerning duration of the surgery, blood loss, lack of both intra- and postoperative complications, shorter periods of patient rehabilitation, laparoscopic approach can be regarded as the most preferred.

However, when comparing the timing of relapse-free survival there was a trend towards its reduction after laparoscopic surgery compared with an open surgery, causing a widespread use of this technique even in the initial stages of ovarian cancer.

**Key words:** ovarian cancer, laparoscopic approach, complications, rehabilitation period, relapse-free survival

Споры по поводу возможности использования лапароскопического доступа в хирургическом лечении больных раком яичников (РЯ) продолжают по сей день. Одно из первых сообщений относится к 1979 г. и принадлежит Р. Spinelli и соавт., применившим лапароскопию в целях установления степени распространения и рестадирования у 95 пациенток с опухолями яичников [1]. Большинство онкологов критически относятся к применению лапароскопии в лечении РЯ, в первую очередь из-за невозможности соблюдения правил абластики, что приводит к быстрому прогрессированию [2–4]. Большое количество рецидивов, port-site-метастазов, развивающихся даже при начальном РЯ, заставляет с настороженностью относиться к подобным операциям [5].

Нами проанализирован опыт лечения 134 больных с пограничными опухолями и начальным РЯ, из них 48 пациенткам операции были выполнены лапароско-

пическим доступом. Оговоримся, что под термином «начальный рак» рассматривались случаи I стадии РЯ, при которых возможно выполнение органосохраняющих операций. Принятое в современных онкологических статистических сборниках объединение в одну группу «начального» РЯ больных с I и II стадиями автору представляется нецелесообразным, поскольку и подходы к выбору лечебной тактики, и отдаленные результаты лечения в данных клинических ситуациях значительно разнятся.

Все 134 пациентки подверглись хирургическому вмешательству в различных объемах. Рандомизации больных по выбору лапаротомного либо лапароскопического доступа не проводили, что, безусловно, может послужить поводом для критики. Здесь уместно говорить об основной группе, вошедшей в проспективную часть исследования, в которой выполнялись лапароскопические вмешательства, и о ретроспективной

группе контроля, в которой больные подвергались исключительно лапаротомиям. Подобное разделение объясняется тем фактом, что лапароскопический доступ в лечении онкогинекологических больных начал широко применяться в клинике только с 2012 г. Сам же объем вмешательства не зависел от хирургического доступа и определялся онкологическими принципами. Он колебался от органосохраняющих операций при IA стадии пограничных опухолей и РЯ у больных репродуктивного возраста до радикальных операций у боль-

ли и угрозой нарушения целостности ее капсулы. Семеро из этих больных ранее подвергались нерадикальному хирургическому лечению в непрофильных учреждениях. Повторные операции у этих пациенток выполнены лапароскопическим доступом. Всего после нерадикальных операций были госпитализированы 18 пациенток, что еще раз указывает на отсутствие онкологической настороженности у гинекологов общей лечебной сети.

Таблица 1. Распределение по видам оперативных вмешательств

Операция	Число пациентов		Всего
	Лапаротомия	Лапароскопия	
Органосохраняющая	37	18	55 (+15)*
Пангистерэктомия + оментэктомия	49	7	56 (+8)*
Конверсионная лапаротомия	—	23	23
Всего	86 (64,2 %)	48 (35,8 %)	134 (100 %)

\*Конверсионные лапаротомии.

ных в постменопаузе и при более обширном распространении (табл. 1).

Органосохраняющие операции в объеме удаления придатков матки с одной стороны, резекции контра-латерального яичника, оментэктомии выполнены у 63 больных репродуктивного возраста при IA стадии высокодифференцированных опухолей яичников, в том числе у 12 пациенток с пограничными опухолями. Решению о выполнении органосохраняющей операции во всех случаях предшествовала процедура хирургического стадирования со срочным цитологическим исследованием мазков-отпечатков с различных отделов брюшной полости, у 22 больных выполняли также биопсию увеличенных парааортальных лимфатических узлов. Лапароскопический доступ применен в 18 случаях, еще у 15 больных проведена конверсия в лапаротомию в связи с большими размерами опухо-

ли и угрозой нарушения целостности ее капсулы. Семеро из этих больных ранее подвергались нерадикальному хирургическому лечению в непрофильных учреждениях. Повторные операции у этих пациенток выполнены лапароскопическим доступом. Всего после нерадикальных операций были госпитализированы 18 пациенток, что еще раз указывает на отсутствие онкологической настороженности у гинекологов общей лечебной сети.

Радикальные операции в объеме пангистерэктомии и оментэктомии ( $n = 64$ ) выполнены при РЯ IB и IC стадий, а также при IA стадии у больных в постменопаузе. У 7 пациенток с РЯ IA стадии операции выполнены лапароскопическим доступом.

Далее мы сопоставили такие важные характеристики оперативного вмешательства, как его продолжительность, объем кровопотери, интраоперационные осложнения, особенности течения ближайшего послеоперационного периода (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что общая длительность операций в группе лапароскопии составила 60 мин, тогда как в группе, где операции выполнялись лапаротомным доступом, — 90 мин. При анализе указанных показателей необходимо учитывать, во-первых, время ожидания результатов срочного гистологического и цитологического исследований, а во-вторых, тот факт, что из лапаротомного доступа в 7 раз чаще выполняли операции в радикальном объеме. В целом можно говорить о сопоставимой продолжительности выполненных операций.

Объем интраоперационной кровопотери оказался достоверно ниже при применении лапароскопического доступа, который требует более тщательного и скрупулезного оперирования в условиях надежного гемостаза. Интраоперационная кровопотеря менее 50 мл отмечалась у 90 % больных в группе лапароскопии, только у 1 пациентки при конверсионной лапаротомии она составила 125 мл.

Интраоперационное осложнение (кровотечение из нисходящих ветвей маточной артерии) возникло в 1 случае при выполнении операции открытым доступом.

Оценка выраженности болевого синдрома проводилась по шкале Всемирной организации здравоохра-

Таблица 2. Число женщин с установленным диагнозом аденокарциномы за изучаемый период

Операция	Длительность операции, мин	Объем кровопотери, мл	Интраоперационные осложнения, $n$	Выраженность болевого синдрома	Число койко-дней до выписки
Лапароскопия ( $n = 25$ )	60 ± 0,95 (60–125)	90 ± 0,34 (10–120)	0	0–1	5 (3–7)
Лапаротомия ( $n = 86$ )	90 ± 0,45 (55–110)	250 ± 0,65 (100–350)	1*	5–8	9 (8–14)

\*Кровотечение из нисходящих ветвей правой маточной артерии.



Шкала оценки интенсивности боли (ВОЗ, 2007)

нения (см. рисунок). После лапароскопических операций больные практически не предъявляли жалоб на болевые ощущения, что способствовало ранней активизации, отказу от введения обезболивающих препаратов, быстрому восстановлению работы кишечника.

О более предпочтительном для больных лапароскопическом доступе с точки зрения «переносимости» хирургического вмешательства говорит и достоверное (в 2 раза) сокращение сроков госпитализации.

В отношении риска послеоперационных осложнений лапароскопический доступ также оказался практически безопасным (табл. 3).

Таблица 3. Послеоперационные осложнения у больных раком яичников

Послеоперационное осложнение	Лапароскопия (n = 25)	Лапаротомия (n = 86)
Серома послеоперационной раны	0	3
Парез кишечника	0	3
Пневмония	0	1
Всего	0	7

Осложнения после лапаротомий встретились менее чем в 1 % случаев, не были тяжелыми и за редким исключением не привели к удлинению сроков госпитализации. И все же полное отсутствие как интра-, так и послеоперационных осложнений после лапароскопических операций позволяет признать этот доступ наиболее безопасным.

Основным критерием оценки эффективности проведенного лечения в онкологии являются показатели общей и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных. Как известно, рецидивы РЯ чаще всего возникают в течение первого года наблюдения после законченного первичного лечения. Наблюдаемые 134 пациентки с РЯ прослежены в сроки от 3 до 10 лет и более.

Прежде всего мы сопоставили отдаленные результаты с применявшимися программами комплексного лечения. Влияние степени дифференцировки опухоли и ее гистологического типа на показатели выживаемости в зависимости от применявшихся методов лечения представлено в следующих таблицах (табл. 4, 5).

Из-за небольшого числа пациентов в каждой из перечисленных групп говорить о высокой информативности приведенных данных не представляется возможным. Несколько худшие результаты лечения больных, подвергшихся радикальным операциям и адъювантной химиотерапии, могут быть объяснены концентрацией у этих больных неблагоприятных прогностических признаков и более распространенных опухолевых процессов. В целом лучшие показатели БРВ продемонстрировали больные с высокодифференцированными эндометриоидными опухолями. Мы не выявили преимущества радикального комбинированного метода лечения перед органосохраняющим при поражении одного яичника. Целесообразность выполнения радикальных операций и проведения адъювантной химиотерапии при IV и IC стадиях не вызывает сомнений.

В заключение мы попытались выяснить, играет ли вид хирургического доступа роль самостоятельного прогностического признака (табл. 6).

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость больных раком яичников I стадии в зависимости от гистологического типа опухоли и методов лечения

Лечение	Число больных	3-летняя безрецидивная выживаемость, %			
		Серозный рак	Муцинозный рак	Эндометриоидный рак	Мезонефроидный рак
Органосохраняющее хирургическое	47	100,0	72,7	100,0	—
Органосохраняющее комбинированное	23	75,0	100,0	100,0	—
Радикальное хирургическое	28	100,0	100,0	50,0	—
Радикальное комбинированное	36	73,0	68,0	43,8	—
Всего	134	82,0	91,7	94,7	—

Таблица 5. Безрецидивная выживаемость больных раком яичников I стадии в зависимости от степени дифференцировки опухоли и методов лечения

Лечение	Число больных	3-летняя безрецидивная выживаемость, %		
		G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>
Органосохраняющее хирургическое	47	77,8	100,0	100,0
Органосохраняющее комбинированное	23	92,3	100,0	50,0
Радикальное хирургическое	28	90,0	100,0	–
Радикальное комбинированное	36	75,2	60,0	43,0
<i>Всего</i>	<i>134</i>	<i>83,7</i>	<i>72,7</i>	<i>76,7</i>

Таблица 6. Трехлетняя безрецидивная выживаемость больных раком яичников I стадии в зависимости от хирургического доступа, n (%)

Операция	Лапаротомия	Лапароскопия	Всего
Органосохраняющая операция	31/37 (83,8)	14/18 (77,8)	45/55 (81,8)
Пангистерэктомия + оментэктомия	43/49 (87,6)	6/7 (85,1)	49/56 (87,5)
Конверсионная лапаротомия	–	13/23 (56,5)	13/23 (56,5)
<i>Всего</i>	<i>74/86 (86,0)</i>	<i>20/25 (80,0)</i>	<i>113/134 (84,3)</i>

БРВ для всех групп больных I стадии РЯ составила 84,3 %, что соответствует результатам ведущих мировых клиник [6–8]. Однако при сопоставлении сроков БРВ отмечена тенденция к их уменьшению после лапароскопических операций по сравнению с открытыми вмешательствами. Особенно это касается конверсионных лапаротомий, выполненных в результате недооценки степени распространения опухоли, с чем связана большая продолжительность и травматичность операций. Как правило, речь тут идет о попытках повторных лапароскопических вмешательств. Нельзя также исключить, что имплантационные микрометастазы существовали уже к моменту выполнения 2-й операции.

Имеются многочисленные публикации, объясняющие высокую частоту рецидивирования после лапароскопических операций по поводу РЯ повышенным давлением газа в брюшной полости, негерметичностью установленных троакаров, возможным негативным влиянием самого углекислого газа, трудностями соблюдения правил асептики в ходе вмешательства [9–11]. Все эти негативные моменты на-

шли подтверждение и в нашем исследовании. В первую очередь, обращает на себя внимание высокая частота имплантационных метастазов в послеоперационные рубцы.

Их частота заметно уменьшается при снижении давления газа в брюшной полости ниже 8 мм рт. ст., использовании специальных герметичных троакаров, извлечении препарата в контейнере и ушивании послеоперационных ран [12–14]. Подобная техника применяется в онкологических клиниках, но и она не позволила избежать возникновения рецидивов. У 5 (20 %) из 25 больных через 4–6 мес после лапароскопических операций развились имплантационные метастазы: в 4 случаях в области троакарной раны и в 1 – в культе влагалища. При повторной операции у 3 из них выявлен канцероматоз брюшины. Эти случаи продолжают ряд описаний подобных наблюдений развития port-site-метастазов в отечественной и зарубежной литературе и заставляют крайне осторожно относиться к лапароскопическому доступу при хирургическом лечении такой крайне агрессивной опухоли, как РЯ.

Из 18 нерадикально прооперированных больных, поступивших в клинику для повторных операций, у 5 уже определялись порт-сайт-метастазы (27,7 %!).

Органосохраняющее лечение было проведено 52 больным репродуктивного возраста. После окончания лечения забеременели 13 (25 %) пациенток, причем у 4 из них развились 2 и более беременности. У 7 пациенток беременность закончилась нормальными родами, у остальных по разным причинам беременность была прервана.

Примечательно, что в процентном соотношении большая часть беременностей (25 и 8,4 %) наступила после лапароскопических операций, что свидетельствует о меньшей травматичности и отсутствии осложнений спаечного характера в этой группе больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spinelli P., Pilotti S., Luini A. et al. Laparoscopy combined with peritoneal cytology in staging and restaging ovarian carcinoma. *Tumori* 1979;65(5):601–10.
2. Chauvet M.P., Leblanc E., Querleu D. Laparoscopy and ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;XXII (suppl. 2001):28.
3. Da Costa M.L., Redmond H.P., Bouchier-Hayes D.J. The effect of laparotomy and laparoscopy on the establishment of spontaneous tumour metastases. *Surgery* 1998;124:516–25.
4. Leminen A., Lehtovirta P. Spread of ovarian cancer after laparoscopic surgery: report of eight cases. *Gynecol Oncol* 1999;75:387–90.
5. Harter P., Du Bois A., Hahmann M. et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(12):1702–10.
6. Ash A.K., Badawy A., Mohammed H., Magos A.L. Laparoscopy and spread of ovarian cancer. *Lancet* 1995;346 (8976):709–10.
7. Blanc B., D'Ercole C., Nicoloso E. et al. Laparoscopic management of malignant ovarian cysts: a 78-case national survey part 2: Follow up and final treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;61:147–50.
8. Yuen P.M., Yu K.M., Yip S.K. et al. Randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian tumours. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(1):109–14.
9. Canis M., Botchorishvili R., Wattiez A. et al. Tumour growth and dissemination after laparotomy and CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum: a rat ovarian cancer model. *Obstet Gynecol* 1998;92:104–8.
10. Hubens G., Pauwels M., Hubens A. et al. The influence of a pneumoperitoneum on peritoneal implantation of free intraperitoneal cancer cells. *Surg Endosc* 1996;10:809–12.
11. Kadar N. Port-side recurrences following laparoscopic for gynaecological malignancies. *Br-J-Obstet-Gynaecol* 1997 ; (11):1308–13.
12. Auendorf J.D.F., Bessler M., Kayton M.L. et al. Increased tumour establishment and growth after laparotomy vs laparoscopy in a murine model. *Arch Surg* 1995;130:649–53.
13. Neuhaus S.J., Watson D.I., Ellis T. et al. Efficacy of cytotoxic agents for the prevention of laparoscopic port site metastases. *Arch Surg* 1998;133:762–6.
14. Watson D.I., Mathew G., Ellis T. et al. Gasless laparoscopy may reduce the risk of port-site metastases following laparoscopic tumour surgery. *Arch Surg* 1997;132:166–8.