

МАММОЛОГИЯ

ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

21, 7-3
3-4 '12

Молекулярные подтипы определяют тактику лечения рака молочной железы

Новые мишени противоопухолевой терапии

Субпопуляционный состав интралимфатических лимфоцитов – ключ к иммунокоррекции при неблагоприятном прогнозе болезни

Новое в обезболивании

Факторы прогноза редких опухолей яичников

К вопросу о лечении рака шейки матки

Жизнь прекрасна, спасибо!

Дорогой Доктор,
жизнь стала так
прекрасна, когда всё у меня
наладилось. Огромное
спасибо, что дали мне
возможность справиться
с раком груди.



RU.DOC.12.03.02.

Каждое
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ
бесценно...

ТАКСОТЕР[®]
ДОЦЕТАКСЕЛ

Время *жить*

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция).
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.
www.sanofi-aventis.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

адьювантная терапия рака молочной железы


SANOFI

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

3-4'12

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

засл. деят. науки РФ, д.м.н., проф. В.П. Летагин
Honored Scientist of the Russian Federation,
MD, DMSci, Prof. V.P. Letyagin

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА / DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

д.м.н., проф. И.В. Высоцкая
MD, DMSci, Prof. I.V. Vysotskaya

д.м.н., проф. Н.И. Рожкова
MD, DMSci, Prof. N.I. Rozhkova

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. А.Д. Зикиряходжаев
MD, DMSci A.D. Zikiryakhodzhayev

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

д.м.н., проф. В.И. Борисов (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.I. Borisov (Moscow)

д.м.н., проф. Л.М. Бурдина (Москва)
MD, DMSci, Prof. L.M. Burdina (Moscow)

к.м.н. Я.В. Вишневецкая (Москва)
MD, CMSci Ya.V. Vishnevskaya (Moscow)

д.м.н., проф. И.К. Воротников (Москва)
MD, DMSci, Prof. I.K. Vorotnikov (Moscow)

д.м.н., проф. И.А. Гладиллина (Москва)
MD, DMSci, Prof. I.A. Gladilina (Moscow)

к.м.н. Л.Г. Жукова (Москва)
MD, CMSci L.G. Zhukova (Moscow)

к.м.н. В.Г. Иванов (С.-Петербург)
MD, CMSci V.G. Ivanov (Saint Petersburg)

д.м.н., проф. С.В. Козлов (Самара)
MD, DMSci, Prof. S.V. Kozlov (Samara)

д.м.н., проф. Д.В. Комов (Москва)
MD, DMSci, Prof. D.V. Komov (Moscow)

чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Н.Е. Кушлинский (Москва)
RAMSci Corr. Mem., MD, DMSci, Prof. N.Ye. Kushlinsky (Moscow)

д.м.н., проф. М.И. Нечушкин (Москва)
MD, DMSci, Prof. M.I. Nechushkin (Moscow)

д.м.н. Е.В. Артамонова (Москва)
MD, DMSci Ye.V. Artamonova (Moscow)

чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. И.В. Поддубная (Москва)
RAMSci Corr. Mem., MD, DMSci, Prof. I.V. Poddubnaya (Moscow)

д.м.н., проф. С.М. Портной (Москва)
MD, DMSci, Prof. S.M. Portnoj (Moscow)

чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Ф. Семиглазов (С.-Петербург)
RAMSci Corr. Mem., MD, DMSci, Prof. V.F. Semiglazov (Saint Petersburg)

д.м.н., проф. В.А. Соболевский (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.A. Sobolevsky (Moscow)

д.м.н., проф. С.И. Ткачев (Москва)
MD, DMSci, Prof. S.I. Tkachev (Moscow)

д.м.н., проф. Н.Н. Тупицын (Москва)
MD, DMSci, Prof. N.N. Tupitsyn (Moscow)

д.м.н., проф. С.А. Тюляндин (Москва)
MD, DMSci, Prof. S.A. Tjulandin (Moscow)

д.м.н., проф. В.А. Хайленко (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.A. Khailenko (Moscow)

д.м.н., проф. Р.Ш. Хасанов (Казань)
MD, DMSci, Prof. R.Sh. Khasanov (Kazan)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР / EDITOR-IN-CHIEF

акад. РАМН и РАН, д.м.н., проф. Ю.С. Сидоренко
Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences
and the Russian Academy of Sciences, MD, DMSci, Prof. Yu.S. Sidorenko

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА / DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

д.м.н., проф. А.Н. Грицай
MD, DMSci, Prof. A.N. Gritsai

д.м.н., проф. В.В. Кузнецов
MD, DMSci, Prof. V.V. Kuznetsov

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ / EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. Л.А. Мешчерякова
MD, DMSci L.A. Meshcheryakova

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / EDITORIAL BOARD

акад. РАМН, д.м.н., проф. Л.В. Адамьян (Москва)
Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences,
MD, DMSci, Prof. L.V. Adamyan (Moscow)

д.м.н., проф. Л.А. Ашрафян (Москва)
MD, DMSci, Prof. L.A. Ashrafyan (Moscow)

д.м.н., проф. В.В. Баринов (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.V. Barinov (Moscow)

д.м.н., проф. А.М. Гарин (Москва)
MD, DMSci, Prof. A.M. Garin (Moscow)

д.м.н., проф. М.В. Киселева (Обнинск)
MD, DMSci, Prof. M.V. Kiseleva (Obninsk)

д.м.н., проф. В.П. Козаченко (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.P. Kozachenko (Moscow)

д.м.н., проф. Л.А. Коломиец (Томск)
MD, DMSci, Prof. L.A. Kolomiets (Tomsk)

д.м.н., проф. Л.И. Крикунова (Обнинск)
MD, DMSci, Prof. L.I. Krikunova (Obninsk)

д.м.н., проф. К.П. Лактионов (Москва)
MD, DMSci, Prof. K.P. Laktionov (Moscow)

д.м.н., проф. Е.Г. Новикова (Москва)
MD, DMSci, Prof. E.G. Novikova (Moscow)

д.м.н., проф. В.А. Титова (Москва)
MD, DMSci, Prof. V.A. Titova (Moscow)

д.м.н., проф. Б.О. Толочков (Москва)
MD, DMSci, Prof. B.O. Toloknov (Moscow)

к.м.н. С.В. Хохлова (Москва)
MD, CMSci S.V. Khokhlova (Moscow)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ / FOREIGN EDITORS

д.м.н. И.А. Косенко (Беларусь)
MD, DMSci I.A. Kosenko (Belarus)

д.м.н., проф. В.И. Рятсеп (Эстония)
MD, DMSci, Prof. V.I. Ryatsep (Estonia)

д.м.н., проф. Ю. Таджибаева (Узбекистан)
MD, DMSci, Prof. Yu. Tadzhibayeva (Uzbekistan)

Адрес редакции:

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

Статьи направлять по адресу:

115478 Москва, Каширское шоссе,
д. 24, а/я 35, проф. В.П. Летагину
e-mail: azizz@mail.ru
Заведующая редакцией
М.В. Костюк
Корректор А.Ф. Фомина

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка Е.В. Романова
Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
baza@abvpress.ru
Служба рекламы
В.А. Клюковкин, +7 (499) 929-96-19,
gm@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС 77-36991 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской
репродуктивной системы»
обязательна.

Редакция не несет
ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1994-4098

Опухоли женской репродуктивной
системы. 2012. № 3-4. 1-176
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2012
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии
ООО «Тверская Городская
Типография»

Тираж 4000 экз.

МАММОЛОГИЯ

ОБЗОР

В.П. Летягин
XVI Российский онкологический конгресс (обзор материалов) 6

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

*С.М. Портной, О.А. Анурова, И.Ю. Коротких, Н.М. Портянко, К.П. Лактионов,
 А.В. Масляев, А.В. Кузнецов, Д.В. Репетюк, С.М. Иванов, А.В. Карпов*
Повышение радикализма органосохраняющих операций при раке молочной железы путем проведения интраоперационного гистологического исследования 10

Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова, Т.В. Данилова
Подтипы рака молочной железы 13

*В.Е. Шевченко, М.А. Таинов, С.В. Ковалев, Н.Е. Арноцкая,
 О.М. Павлова, И.А. Кудрявцев, З.Н. Никифорова*
Анализ белков, ассоциированных с экспрессией циклооксигеназы-2 и биосинтезом PGE₂ в клетках рака молочной железы с разным метастатическим потенциалом 19

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Ф.А. Шамилов, Я.В. Вишневецкая, В.Ю. Сельчук, Е.М. Погодина, Д.И. Зернов,
 Н.В. Чхиквадзе, В.В. Тимошенко, Д.А. Рябчиков, Н.Н. Тупицын*
Возможности изучения субпопуляций интратуморальных лимфоцитов методом проточной цитометрии на материале кор-биопсии опухоли у больных раком молочной железы 29

И.В. Пьянов
Диагностика злокачественных опухолей женской молочной железы методом трансмиссионной оптической томографии 34

С.К. Терновой, С. Матхев, А.Е. Солопова, К.А. Лесько, А.Б. Абдураимов
Оценка факторов риска рака молочной железы и определение встречаемости BRCA-ассоциированного рака молочной железы при маммографическом скрининге в Республике Индия 42

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Д.В. Акимов
Роль ультразвукового исследования в диагностике гинекомастии у юношей 48

Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко, М.И. Нечушкин, Д.Н. Кравченко
Анамнестические особенности BRCA1-ассоциированного рака молочной железы у женщин молодого возраста 54

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ

Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин
Тактика при ювенильных кистах молочных желез 58

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.С. Бесова
Выбор адьювантной лекарственной терапии на основе молекулярной классификации рака молочной железы 61

И.В. Фрай, В.А. Горбунова, Н.И. Переводчикова, В.П. Летягин, О.А. Анурова
Интенсифицированная неoadьювантная химиотерапия в уплотненном режиме с использованием комбинаций паклитаксела с гемцитабином и доцетаксела с доксорубицином при местно-распространенном раке молочной железы 73

О.Б. Дружков, М.О. Дружков, И.Г. Гатауллин
Алгоритм комплексной терапии локальных рецидивов рака молочной железы с учетом изменения иммунофенотипа первичной опухоли 84

C O N T E N T S

MAMMOLOGY

REVIEW

- V.P. Letyagin*
XVI Russian Cancer Congress (review of materials)6

TOPICAL ISSUE

- S.M. Portnoy, O.A. Anurova, I.Yu. Korotkikh, N.M. Portyanko, K.P. Laktionov, A.V. Maslyayev, A.V. Kuznetsov, D.V. Repetyuk, S.M. Ivanov, A.V. Karpov*
Increasing the radicalism of organ-saving surgery for breast cancer by an intraoperative histological study10
- D.D. Pak, E.A. Rasskazova, T.V. Danilova*
Subtypes of breast cancer13
- V.E. Shevchenko, M.A. Taipov, S.V. Kovalev, N.E. Arnotskaya, O.M. Pavlova, I.A. Kudryavtsev, Z.N. Nikiforova*
Analysis of proteins associated with the expression of cyclooxygenase-2 and the biosynthesis of PGE₂ in breast cancer cells with different metastatic potential19

DIAGNOSIS OF BREAST TUMORS

- F.A. Shamilov, Ya.V. Vishnevskaya, V.Yu. Selchuk, E.M. Pogodina, D.I. Zernov, N.V. Chkhikvadze, V.V. Timoshenko, D.A. Ryabchikov, N.N. Tupitsyn*
Possibilities of investigating intratumoral lymphocyte subpopulations by flow cytometry of tumor core biopsy specimens in patients with breast cancer29
- I.V. Pyanov*
Diagnosis of malignant tumors of female breast cancer by transmission optical tomography34
- S.K. Ternovoy, S. Matkhev, A.E. Solopova, K.A. Lesko, A.B. Abduraimov*
Breast cancer risk factors assessment and BRCA-associated breast cancer evaluation in mammographic screening in India42

ORIGINAL ARTICLES

- D.V. Akimov*
The role of the ultrasound examination in boy's gynecomastia diagnosis.48
- D.E. Avtomonov, A.A. Parokonnaya, L.N. Lyubchenko, M.I. Nechushkin, D.N. Kravchenko*
Anamnesis peculiarities of BRCA1-associated breast cancer in young women54

TREATMENT OF PRECANCEROUS PATHOLOGY

- G.Kh. Khanafiyev, S.A. Berzin*
Tactic for juvenile breast cysts58

TREATMENT OF BREAST TUMORS

- N.S. Besova*
Choice of adjuvant drug therapy on the basis of the molecular classification of breast cancer61
- I.V. Frai, V.A. Gorbunova, N.I. Perevodchikova, V.P. Letyagin, O.A. Anurova*
Intensified dose-dense neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel-gemcitabine and docetaxel-doxorubicin combinations for locally advanced breast cancer.73
- O.B. Druzhkov, M.O. Druzhkov, I.G. Gataullin*
Algorithm of the breast cancer complex treatment consider dynamics of the primary tumor immunophenotype84

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПРОБЛЕМА

А.Н. Грицай, С.А. Швачко, Н.И. Лазарева, С.Б. Петерсон, А.П. Николаев
Лечение карциносарком яичников (обзор литературы) 88

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Т.С. Боброва, Ю.В. Чуев, К.И. Жордания
Количественный анализ экспрессии опухолеассоциированных белков в образцах сывороток крови у больных раком яичника и у больных с другой локализацией опухоли. Возможности использования для диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса 93

Е.В. Черепанова, К.П. Лактионов, О.А. Анурова
Факторы риска возникновения рецидива у пациенток с вирилизующими опухолями яичников 99

А.А. Прошин, Т.П. Березовская, Л.И. Крикунова, З.Н. Шавладзе
Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза 102

А.Х. Биштави, О.А. Горных, В.Н. Гулиева, Н.Г. Чиковани, Х.Т. Гоголадзе, А.Ю. Костин, А.Е. Иванов, А.М. Чабров, А.Г. Солопова, Ю.Ю. Табакман, И.Б. Манухин
К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия 108

Л.А. Ашрафян
Вероятные патогенетические варианты спорадического рака яичников. 112

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина, Н.А. Бабаева, А.А. Мяжкова, О.И. Алешикова, А.В. Люстик
Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников 120

О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец, О.В. Савенкова, В.В. Недосеков
Иммуногистохимические факторы в прогнозе местно-распространенного рака шейки матки 126

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Ф.Ф. Бадретдинова, Ш.Х. Ганцев, В.Б. Трубин
Вторичная профилактика рака шейки матки путем разработки и реализации системы оптимизации диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки. 133

Р.В. Гаряев
Опыт применения ирригационной анальгезии после абдоминальной гистерэктомии. 139

Д.К. Кенбаева, А.Ф. Лазарев
Клинико-иммунологический анализ специфической и сочетанной иммунотерапии больных раком шейки матки 147

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов, А.Н. Грицай, Н.С. Кержковская
Оптимальные циторедуктивные операции у больных распространенным раком яичников (опыт отделения) 151

Р.Ф. Савкова, Л.Е. Ротобельская, Л.Ф. Юдина, М.А. Геращенко, А.С. Дзасохов
Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки 160

И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе
Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение) 165

К.С. Титов, А.Н. Грицай, Л.В. Демидов, Л.М. Родионова, М.В. Киселевский, М.В. Мосина
Интраперитонеальная биотерапия у больных с асцитными формами диссеминированного рака яичников 169

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

С.Н. Пузин, Ю.Г. Паяниди, Д.С. Огай, Е.В. Коржевская, А.Ю. Каширников, Е.В. Воробьева
Диспансеризация онкогинекологических больных. Состояние вопроса в России 173

CONTENTS

GYNECOLOGY

PROBLEM

- A.N. Gritsai, S.A. Shvachko, N.I. Lazareva, S.B. Peterson, A.P. Nikolaev*
Management of ovarian carcinosarcomas (review of literature) 88

DIAGNOSIS OF REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS

- T.S. Bobrova, Yu.V. Chuyev, K.I. Zhordania*
Quantification analysis of the expression of tumor-associated proteins in serum samples from patients with ovarian cancer and those with other tumor location. Possibilities of their use in the diagnosis and estimation of the extent of a tumorous process. 93
- E.V. Cherepanova, K.P. Laktionov, O.A. Anurova*
Risk factors for recurrence in patients with virilizing ovarian tumors 99
- A.A. Proshin, T.P. Berezovskaya, L.I. Krikunova, Z.N. Shavladze*
Cancer of the cervix uteri: magnetic resonance and clinical factors of prognosis 102
- A.Kh. Bishtavi, O.A. Gornikh, V.N. Gulieva, N.G. Chikovani, Kh.T. Gogoladze, A.Yu. Kostin, A.Ye. Ivanov, A.M. Chabrov, A.G. Solopova, Yu.Yu. Tabakman, I.B. Manukhin*
To the question of the pathogenesis of endometrial hyperplasia. 108
- L.A. Ashrafyan*
Possible pathogenetic types of sporadic ovarian cancer 112
- L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, S.V. Ivashina, N.A. Babaeva, A.A. Myagkova, O.I. Aleshikova, A.V. Lyustik*
Molecular biological and ultrasonic methods in the evaluation of the effectiveness of drug therapy in patients with cervical cancer and ovarian cancer 120
- O.N. Churuksaeva, L.A. Kolomiyets, O.V. Savenkova, V.V. Nedosekov*
Immunohistochemical parameters in prognosis of the locally advanced cervical cancer 126

TREATMENT OF REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS

- F.F. Badretdinova, Sh.Kh. Gantsev, V.B. Trubin*
Secondary prevention of cervical cancer through the development and implementation of a system to optimize diagnostic and therapeutic and rehabilitation measures in the background and precancerous cervical diseases. 133
- R.V. Garyaev*
Experience with irrigation analgesia after abdominal hysterectomy 139
- D.K. Kenbayeva, A.F. Lazarev*
The clinical-immunological analysis of a specific and combined immunotherapy of patients with cervical cancer . . . 147
- N.G. Kormosh, K.P. Laktionov, A.N. Gritsai, N.S. Kerzhkovskaya*
Optimal cytoreductive surgery in patients with disseminated ovarian cancer (the department's experience) 151
- R.F. Savkova, L.E. Rotobelskaya, L.F. Yudina, M.A. Gerashchenko, A.S. Dzasokhov*
Oxygen therapy as an additional component of cytostatic treatment for recurrent cervical cancer 160
- I.Yu. Davydova, V.V. Kuznetsov, A.I. Karseladze*
Serous borderline ovarian tumors (clinical features, morphology, treatment) 165
- K.S. Titov, A.N. Gritsai, L.V. Demidov, L.M. Rodionova, M.V. Kiselevsky, M.V. Mosina*
Intraperitoneal biotherapy of malignant peritoneal effusions in ovarian cancer patients 169

HEALTH ORGANIZATION

- S.N. Puzin, Yu.G. Payanidi, D.S. Ogai, E.V. Korzhevskaya, A.Yu. Kashurnikov, E.V. Vorobyeva*
A follow-up of gynecological cancer patients: state-of-the-art in Russia 173

XVI Российский онкологический конгресс (обзор материалов)

Российский онкологический конгресс является крупнейшим в России онкологическим мультидисциплинарным мероприятием, в котором ежегодно участвуют более 2000 человек. В этом году на конгресс зарегистрировалось 3000 специалистов из разных городов России (79 %), Украины и Беларуси (12 %), других стран (9 %). Большинство участников – онкологи, 15 % – врачи других специальностей, исследователи в области фундаментальной онкологии, медицинские сестры.

Основным организатором Российского онкологического конгресса (РОК) – 2012 выступило ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН (Москва). Конгресс проводится при участии профессиональных общественных организаций: Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO, Россия), Американского общества клинической онкологии (ASCO, США), Европейского общества медицинской онкологии (ESMO, ЕС), Европейского общества медицинской гинекологии (ESGO, ЕС), а также при участии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН (Россия). В сессиях и симпозиумах задействованы ведущие российские и иностранные специалисты из различных учреждений. Общее число лекторов достигло 160, и это без учета выступающих на сателлитных симпозиумах, приуроченных к конгрессу.

Конгресс проходил в Конгресс-центре Центра международной торговли и, как и ранее, длился 3 дня – с 13 по 15 ноября.

Программа РОК была весьма насыщенной: пленарные лекции, научные сессии, совместные симпозиумы, мастер-классы, сателлитные симпозиумы, практические занятия.

Значительный интерес у аудитории вызвала проблема раннего рака молочной железы (РМЖ).

На 12-й Международной конференции по РМЖ в St. Gallen (2011 г.) был принят новый подход к планированию терапии этого заболевания, основанный на распознавании биологических подтипов РМЖ.

Анализ рисунков генной экспрессии позволил идентифицировать несколько фундаментально отличающихся подтипов РМЖ. Поскольку технологически не всегда осуществимо получение информации о генной экспрессии, Gleang (2009) предложил упрощенную гистохимическую классификацию, адаптированную как «полезная альтернатива» генной классификации. Подтипы РМЖ, определяемые по клинико-патоморфологическим критериям, похожи, но тождественны молекулярно-генетическим подтипам, и скорее представляют «подходящее приближение» к биологическому оригиналу.

При этом ясно, что сама клинико-патоморфологическая классификация должна основываться на надежных современных методах определения ее индивидуальных компонентов. Уже опубликованы указания ASCO/CAP по определению рецепторов эстрогенов и прогестерона (Hammond, 2011) и для детекции позитивности HER2 (Wolff, 2007).

Для практического клинического планирования Панель экспертов (St. Gallen, 2011 г.) поддерживает применение методологии определения HER2-позитивности, рекомендованной FDA (США) и основанной на приемлемых критериях оценки HER2-статуса в основных клинических испытаниях адьювантной антиHER2-терапии. Дальнейшие уточнения указаний ASCO/CAP по определению рецепторов стероидных гормонов (ER/PgR) и экспрессии HER2 опубликованы в 2011 г. в Journal Clinical Oncology (Hammond, 2011).

Индекс клеточной пролиферации Ki-67 представляет более существенный интерес с точки зрения его стандартизации и воспроизводимости, но пока указания по точному определению этого маркера находятся все еще в фазе уточнения. В пределах предложенной классификации индекс Ki-67 особенно важен в разделении люминального А и люминального В (HER2-негативного) подтипов. Если надежная и достоверная оценка индекса Ki-67 недоступна, в качестве альтернативы оценки пролиферации может быть использована оценка гистологической степени злокачественности.

Панель экспертов поддержала клинико-морфологическое определение рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2, Ki-67 как важнейших признаков для определения подтипов РМЖ, но не поддержала включение тестов на цитокератины 5/6 или EGFR/HER1 для установления базальноподобных опухолей.

Одобрены клинико-морфологические критерии рассматриваются как подходящая, хотя и временная альтернатива «формальному» субтипированию. Панель пока не настаивает на мультигенной оценке при определении опухолевого подтипа, хотя она приемле-

ма в некоторых ситуациях. Подчеркивается, что клинико-морфологические маркеры, описанные выше, обычно достаточны для практических рекомендаций и планирования лечения РМЖ.

Подтверждено, что определение иммуногистохимических (ИГХ) подтипов РМЖ эффективно в индивидуальном прогнозировании заболевания (таблица).

Наиболее благоприятный прогноз и высокие показатели выживаемости оказались при люминальном А подтипе РМЖ и чуть хуже при люминальном В (HER2-отрицательном). Агрессивное течение заболевания с быстрым развитием висцеральных метастазов и поражением головного мозга наблюдалось при HER2-сверхэкспрессирующем и ТН РМЖ.

В настоящее время отсутствуют данные крупных клинических испытаний III фазы о роли подтипов как пред-

сказывающего инструмента пользы химиотерапии (ХТ). Оценки генной экспрессии (gene expression arrays) воспроизводимы и могут быть выражены количественно, но их стоимость ограничивает широкое применение. Получение результатов, близких к оценке генной экспрессии, в настоящее время возможно при использовании фиксированного в парафине материала опухоли с последующим ИГХ окрашиванием.

В случаях T1N0M0 и T2N0M0 стадии заболевания больные люминальными подтипами имеют хороший прогноз. Десятилетняя общая выживаемость больных люминальным А подтипом достигает 98%. Отличия между группами люминального А, люминального В вариантов и остальными подтипами являются статистически достоверными ($p < 0,05$). Отличия между 2 группами люминального В подтипа недостоверны ($p = 0,55$).

«Суррогатное» (ИГХ) определение подтипов РМЖ (St. Gallen, 2011 г.) (Goldhirsch et al., 2011)

Биологический подтип (РМЖ)	Клинико-патоморфологическое определение (ИГХ)	Примечание
Люминальный А*	Люминальный А: ER и/или PgR-положительный (согласно рекомендациям ASCO/CAP (2010)). HER2-негативный (ASCO/CAP) Ki-67 – низкий (< 14%)	Местный и локальный контроль качества окрашивания на Ki-67 является важным
Люминальный В**	Люминальный В (HER2-негативный): ER- и/или PgR-положительный, HER2-негативный. Ki-67 – высокий (> 14%)	Гены, показывающие высокую пролиферацию, являются маркерами плохого прогноза при геномном профилировании (multiple genetic assays) (Wigapat, 2008). Если нет возможности определить Ki-67, некоторые альтернативные оценки опухолевой пролиферации, такие как степень злокачественности, могут быть использованы для отличия люминального А от люминального В (HER2-негативного) варианта
	Люминальный В (HER2-положительный): ER и/или PgR-положительный, любой Ki-67, HER2 – сверхэкспрессирован или амплифицирован	Как эндокринотерапия, так и антиHER2-терапия могут быть показаны
Еrb-B2-сверхэкспрессирующий	«HER2-положительный (нелюминальный)»: HER2 – сверхэкспрессирован или амплифицирован. ER и PgR отсутствуют	
Базальноподобный рак	Трижды негативный (ТН) (дуктальный): ER и PgR отсутствуют. HER2-негативный	Приблизительно 80% частичного совпадения между ТН и базальным подтипами РМЖ. Но ТН также включает некоторые особые гистологические типы – такие как медуллярная карцинома и железисто-кистозная карцинома с низким риском отдаленных метастазов. Окрашивание на базальные кератины все же считается недостаточно воспроизводимым для широкого использования

* Этот показатель значения Ki-67 получен при сравнении его с данными генного анализа пролиферации как прогностического фактора (Cheang, 2009). Оптимальные разделительные срезы индекса метки Ki-67 для предсказания эффективности эндокринотерапии или цитотоксической терапии могут варьировать.

** Некоторые случаи как сверхэкспрессируют, так и не экспрессируют HER2-гены.

В группе ТН и HER2-сверхэкспрессирующего РМЖ показатели выживаемости даже при самых ранних стадиях заболевания значительно хуже и не превышают 55 % при 10-летнем периоде наблюдения.

На сегодняшний день данные долгосрочного наблюдения за больными, подвергнутыми органосохраняющему лечению после неoadъювантной терапии, ограничены, но имеющиеся результаты весьма обнадеживают. Большинство пациенток, у которых удается избежать мастэктомии при помощи неoadъювантной гормональной терапии, женщины пожилого возраста. Однако исследования показывают, что при предоставлении выбора больные старшей возрастной категории выбирают мастэктомию не чаще, чем более молодые пациентки. Неoadъювантная эндокринотерапия также является превосходным вариантом в качестве первого этапа лечения для пожилых больных с ER-положительными опухолями в случае невозможности выполнения хирургического вмешательства из-за выраженной сопутствующей патологии. Для такой категории больных уменьшение размеров первичной опухоли может сделать возможной резекцию под местной анестезией, а для избранных больных с короткой ожидаемой продолжительностью жизни — обеспечить контроль над заболеванием.

В течение многих лет первичное системное (неoadъювантное) лечение предлагалось больным местнораспространенным РМЖ с целью сделать болезнь операбельной. ХТ являлась основным вариантом в этом подходе, однако в течение последнего времени неoadъювантная эндокринотерапия стала развиваться в качестве привлекательной альтернативы для лечения постменопаузальных больных с крупными ER-положительными опухолями. В ряде рандомизированных исследований (P024, IMPACT, PROACT) проводилось прямое сравнение эффективности тамоксифена и различных ингибиторов ароматазы. Важным критерием оценки во всех исследованиях служила частота, с которой удавалось выполнять органосохраняющие операции. Предоперационная ХТ может оказаться менее эффективной у постменопаузальных больных при наличии ER и/или PgR. По крайней мере, это утверждение справедливо для доксорубицин- или таксансодержащих схем. Частота полных патоморфологических регрессов (pCR) после проведения неoadъювантной ХТ значительно выше среди больных с ER-негативными, PgR-негативными опухолями, нежели среди больных с опухолями, характеризующимися экспрессией (даже очень низкой) рецепторов стероидных гормонов. В исследовании ECTOI полный патоморфологический регресс опухоли (pCR) после неoadъювантной ХТ наблюдался у 42 % больных с ER-негативными опухолями по сравнению с 12 % в группе ER-положительных больных (Gianni et al., 2010). В исследовании NSABP B-27 у больных с ER-негативными опухолями значительно чаще наблюдался pCR, нежели у больных

с ER-положительными опухолями, как при лечении по схеме AC, так и при последовательном добавлении доцетаксела.

Сейчас уже нельзя считать РМЖ единообразным заболеванием.

Экспертная группа 12-й конференции (St. Gallen, 2011 г.) считает, что выбор неoadъювантной системной терапии должен основываться на таких же базисных критериях, что и выбор послеоперационного (адъювантного) лечения. Эксперты поддерживают «внедрение» антиHER2 препаратов в неoadъювантную терапию больных с HER2-положительным заболеванием, но не поддерживают двойную антиHER2-таргетную терапию в настоящее время. Панель не поддерживает назначение цитотоксической неoadъювантной терапии при опухолях с низкой пролиферацией клеток или при высокоэндокриночувствительных опухолях.

Эксперты St. Gallen почти единогласно поддержали применение эндокринотерапии у постменопаузальных женщин с высокоэндокриночувствительным заболеванием (люминальный А, люминальный В варианты). Такое лечение должно продолжаться до максимального ответа или как минимум 4–8 мес.

Руководитель крупных клинических исследований по РМЖ проф. Francisco Esteva из онкологического института MD Anderson (Хьюстон, США) представил последние результаты таргетной терапии РМЖ.

На совместном симпозиуме ESGO-RUSSCO «Рак и фертильность» известные российские и зарубежные ученые (проф. Vesna Kesic (Serbia), проф. А.Ф. Урманчеева (Санкт-Петербург), проф. Dominik Denschlag (Германия), д.м.н. А.А. Пароконная (Москва), проф. Fedro Reccati (Италия)) рассказали о важности проблемы, о существующих подходах, направленных на сохранение фертильности, о соотношении гинекологический рак — РМЖ — беременность.

РМЖ занимает 2-е место по частоте после рака шейки матки среди всех злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности. Средний возраст пациенток составляет 33 года. В 82 % случаев больные самостоятельно выявляют опухоль в первом триместре. Ультразвуковое исследование является наиболее рекомендуемым вариантом для диагностики опухолевого поражения молочной железы. Компьютерная томография исключается из перечня допустимых диагностических мероприятий во время беременности. Цитологическое и гистологическое исследования являются самыми достоверными и информативными методами. Лучшей методикой является core-биопсия.

Существует несколько вариантов лечения подобных больных:

- 1) определяется матерью и ее семьей, приоритетом служит защита и здоровье плода (любое лечение откладывается до момента родов);

2) направлен на спасение матери (беременность прерывается и лечение проводится в полном объеме);

3) наиболее распространенный в мире (лечение проводится, не прерывая беременности, включая оперативные вмешательства и лекарственную терапию, начиная со II триместра беременности). При постановке диагноза в III триместре возможны ранние преждевременные роды, начиная с 34-й недели. Наилучшие показатели выживаемости сопровождалась либо ранним сроком прерывания беременности (до 12 нед), либо завершением беременности в срок. Стоит признать, что в России проблеме уделяется недостаточное внимание.

Под руководством проф. Н.Ф. Орёл, старших медицинских сестер ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН Л.К. Цветковой и Н.Н. Гедро состоялась сестринская

сессия, на которой были обсуждены чрезвычайно важные вопросы:

- непрерывное обучение среднего медицинского персонала;
- обучение родственников принципам ухода за онкологическими больными;
- способы снятия стрессовых ситуаций, создание покоя и взаимоподдержки в семье;
- ознакомление пациентов и их родственников с необходимыми юридическими вопросами;
- связь с представителями религиозных структур.

Всеобщее ободрение вызвала актовая лекция, прочитанная проф. С.А. Тюляндиным и посвященная памяти академика Н.Н. Блохина. В ней было рассказано об успехах современной лекарственной терапии и определены задачи развития этого эффективного вида лечения.

В.П. Летягин

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Повышение радикализма органосохраняющих операций при раке молочной железы путем проведения интраоперационного гистологического исследования

С.М. Портной, О.А. Анурова, И.Ю. Коротких, Н.М. Портянко,
К.П. Лактионов, А.В. Масляев, А.В. Кузнецов, Д.В. Репетюк, С.М. Иванов, А.В. Карпов
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Сергей Михайлович Портной sportnoj@yahoo.com

Представлены отдаленные результаты органосохраняющих операций больных раком молочной железы Ia–IIIc стадии (n = 141). Во время операции выполнялось срочное гистологическое исследование сектора ткани молочной железы. В 34% случаев вследствие интраоперационных морфологических находок объем операции был расширен до резекции железы или мастэктомии. Отмечена низкая частота местных рецидивов (0,6% в год) и невысокая частота отсроченных операций.

Ключевые слова: гистологическое исследование, радикальная мастэктомия, лампэктомия, органосохраняющие операции, интраоперационное гистологическое исследование

Increasing the radicalism of organ-saving surgery for breast cancer by an intraoperative histological study

S.M. Portnoj, O.A. Anurova, I.Yu. Korotkikh, N.M. Portyanko,
K.P. Laktionov, A.V. Maslyayev, A.V. Kuznetsov, D.V. Repetyuk, S.M. Ivanov, A.V. Karpov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives the long-term results of organ-saving surgery in 141 patients with stage Ia–IIIc breast cancer. Emergent histological examination of a breast tissue sector was made during the surgery. Due to intraoperative morphological findings, the surgical volume was extended to gland resection or mastectomy in 34% of cases. There were low rates of local recurrences (0.6% per year) and delayed operations.

Key words: histological study, radical mastectomy, lumpectomy, organ-saving surgery, intraoperative histological study

Органосохраняющие операции в настоящее время прочно вошли в практику хирургии рака молочной железы (РМЖ). И с самого начала их применения появилась проблема обеспечения действительного радикализма такого вмешательства, т. е. достоверно полного удаления опухоли из ткани молочной железы (МЖ). Длительное время хирург в ходе выполнения подобных операций мог ориентироваться только на собственные визуальные и тактильные впечатления, что в итоге нередко приводило к повторным оперативным вмешательствам из-за выявления при плановом гистологическом исследовании злокачественного роста по линии резекции. С 2003 г. хирургическим отделением опухолей женской репродуктивной системы (зав. отделением проф. К.П. Лактионов) и лабораторией патоморфологии (зав. лабораторией проф. А.И. Карсладзе) НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН проводится исследование, в котором изучается значение срочного морфологического анализа ткани МЖ, проводимого непосредственно во время выполнения операции. Клиническое значение данной методики можно оценить уже сейчас, когда прослежены больные, оперированные на протяжении первых 5 лет исследования.

Цель исследования — оценка возможности повышения радикализма органосохраняющего хирургического

лечения РМЖ за счет коррекции объема оперативного вмешательства в соответствии с результатами интраоперационного гистологического исследования.

Материалы и методы

Анализируются результаты лечения 141 больной РМЖ Ia–IIIc стадии (T1–3N0–3M0; I стадия — 38, II стадия — 81, III стадия — 22), оперированных в хирургическом отделении опухолей женской репродуктивной системы НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 2003 по 2008 г. Всем этим пациенткам выполнялось интраоперационное гистологическое исследование: 21 больной проводилась предоперационная химиотерапия (ХТ), 1 — предоперационная гормонотерапия. При выполнении операций использовалась техника лампэктомии, если же требовалось удаление более значительной части МЖ, выполнялась онкопластическая резекция. Интраоперационно морфологически исследовалась удаленная ткань МЖ, включающая опухоль. Кроме уточнения гистологического типа новообразования оценивались наличие и протяженность внутрипротокового компонента, множественность зачатков опухолевого роста в пределах удаленного образца, а также определялось расстояние от границы опухоли до края резекции. У 48 (34%) больных первоначальный план

органосохраняющей операции был модифицирован из-за интраоперационных морфологических находок: в 33 (23%) случаях дополнительно иссекались пластинки ткани железы, в 15 (11%) случаях была выполнена мастэктомия. Основанием для выполнения ререзекции было обнаружение по линии разреза инвазивной опухоли или протокового рака *in situ* на ограниченном участке, для мастэктомии — невозможность выполнения органосохраняющей операции с «чистыми» краями резекции и/или мультицентрического характера роста. Объем лимфаденэктомии включал I–III уровни во всех случаях. Все больные в дальнейшем получали адъювантное лечение, которое при выполнении органосохраняющей операции обязательно включало в себя лучевую терапию (ЛТ) на МЖ в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр ± буст на ложе опухоли в дозе 10–16 Гр. При поражении более 3 лимфатических узлов (ЛУ) лучевое воздействие осуществлялось также на все регионарные зоны в СОД 44–46 Гр.

Результаты и их обсуждение

При плановом изучении гистологических препаратов у 9 (7%) пациентов в краях резекции были выявлены элементы опухолевого роста, не обнаруженные при интраоперационном исследовании. Двум из этих больных была в дальнейшем выполнена мастэктомия, 7 — проводилась ЛТ с использованием буста на ложе опухоли.

Средняя длительность прослеженности составила $46,0 \pm 2,0$ мес (от 3 до 8 лет). После органосохраняющих операций местный рецидив (за который принималось повторное развитие опухоли в любом отделе оперированной МЖ) развился у 3 больных (2,4% или 0,6% в год). Метастазы в регионарных зонах наблюдались у 2 больных (в обоих случаях — поражение надключичных ЛУ).

Расчетная 5-летняя безрецидивная выживаемость при раке I стадии — $89,8 \pm 5,7\%$; II стадии — $95,2 \pm 2,7\%$; III стадии — $78,7 \pm 9,5\%$. Расчетная 5-летняя общая выживаемость — $97,1 \pm 2,8\%$; $96,3 \pm 2,8\%$ и 100% соответственно.

В настоящее время органосохраняющие хирургические вмешательства при РМЖ, наряду с модифицированной радикальной мастэктомией, стали одним из общепринятых стандартов местного лечения. Однако в России до сих пор существуют проблемы с внедрением этого метода в практику: с одной стороны, необъяснимый консерватизм, когда органосохраняющие операции не выполняются вовсе, с другой — неумелое применение метода, сопровождающееся необычайно высокой частотой местных рецидивов (20,68% за 3 года (М.Н. Добренский. Персональное сообщение. 2004 г.)). По рекомендациям Европейского общества мастологов (EUSOMA), частота местных рецидивов в МЖ после органосохраняющих операций не должна превышать 2%

в год [1]. В РОНЦ РАМН органосохраняющие операции проводят с 1970-х годов, когда В.В. Вишнякова представила радикальную резекцию — органосохраняющую операцию при латеральных локализациях небольших (до 3 см) опухолей. Операция заключалась в клиновидном иссечении 1/3–1/4 объема МЖ, включающего опухоль, единым блоком с кожей, фасцией большой грудной мышцы и клетчаткой I–III уровней по Berg [2].

В настоящее время можно выделить 3 типа органосохраняющих операций.

1. Широкие клиновидные резекции: радикальная резекция [2], квадрантэктомия [3], сегментарная мастэктомия [4].

2. Лампэктомия — экономное иссечение участка железы, содержащего опухоль, с простейшими техническими решениями, повышающими косметичность.

3. Онкопластические резекции — вмешательства, в полной мере использующие технику пластических операций для восстановления формы и дефицита объема железы (в виде перевернутой буквы Т, перемещение лоскутов, β-пластика, эндопротезирование и др.). Для нас период выполнения онкопластических резекций начался с 1990-х годов, когда была предложена операция, использующая технику перевернутой буквы Т, при локализациях опухоли в нижних квадрантах [5, 6].

Основным и универсальным требованием к органосохраняющим операциям является онкологическая безопасность, что подразумевает минимизацию частоты местного рецидивирования и отсутствие провоцирования возникновения отдаленных метастазов. В целом для органосохраняющих операций характерна более высокая частота местных рецидивов, чем для радикальных мастэктомий. Более того, у больных, имевших местный рецидив, повышается вероятность диссеминации опухоли. Эти результаты могут трактоваться двояко: а) рецидивная опухоль сама является источником отдаленных метастазов; б) к началу лечения болезнь уже была диссеминирована, местный рецидив представляет собой только частное проявление активности опухолевого процесса. В последнем случае объем операции и проведение лучевой терапии не имеют решающего значения для выживаемости больных. Как писали В. Fisher et al., «...связь между местным рецидивом и отдаленным метастазированием не является причинной. Отдаленные метастазы возникают с равной частотой как у больных с органосохраняющей операцией, так и с мастэктомией. Местный рецидив — предсказатель риска, а не причина отдаленных метастазов» [7].

Несомненно, данное заключение справедливо только при адекватном выполнении операций, что подразумевает отсутствие элементов опухоли в краях иссеченного образца ткани, т. е. «негативные» края резекции. Вероятность развития местного рецидива в МЖ при «позитивных» краях резекции в 3,8 раза вы-

ше, чем при «негативных» [8]. F. Meric et al. [9] было показано, что так называемые «позитивные» края резекции являются не только фактором, повышающим вероятность местного рецидива. У больных с «позитивными» краями в 3,7 раза выше вероятность развития отдаленных метастазов и в 3,9 раза – вероятность смерти от РМЖ, по сравнению с больными, не имеющими элементов опухоли по краю резекции.

Отсутствие опухоли по ходу операционного разреза – важнейший показатель адекватности органосохраняющей операции [1, 10]. И именно для достижения «чистых» краев резекции принято выполнять повторные операции (ререзекции или мастэктомии) в тех случаях, когда при плановом гистологическом исследовании получены данные о наличии элементов инвазивного рака или внутривенного компонента опухоли по краю удаленного препарата. Частота таких повторных операций может достигать 1/3 (39%) [11].

В нашей работе удалось продемонстрировать выжженные положительные моменты применения интраоперационного гистологического исследования при выполнении органосохраняющих оперативных вмешательств. Практически вышеназванная треть больных нуждалась в изменении первоначально запланированного объема операции и срочное гистологическое исследование непосредственно в ходе операции может обеспечить эту возможность безотлагательно. Таким образом, применение интраоперационного гистологического исследования позволяет реже прибегать к отсроченным оперативным вмешательствам и добиться невысокой частоты местных рецидивов.

Сходные результаты были получены в работе T.P. Olson et al. [12]: больным была произведена ламп-

эктомия со срочным гистологическим исследованием краев удаленного препарата ($n = 290$), из них 70 (~1/4) пациенткам по результатам этого анализа во время операции была выполнена дополнительная резекция. По результатам планового гистологического исследования отсроченную ререзекцию МЖ выполнили 16 больным и еще 17 – мастэктомию. При средней длительности прослеженности 53 мес местный рецидив наблюдали у 6 больных (2,7% или 0,6% в год).

В литературе нами обнаружено и описание еще более низкой частоты местного рецидивирования – 5-летняя выживаемость без местного рецидива 99%, или частота рецидива 0,2% в год [13]. Авторы этого исследования также отмечают очевидную пользу интраоперационного гистологического исследования краев резекции; по их данным, расширение объема операции было необходимо в 1/4 случаев.

Тенденция к более высоким показателям выживаемости у больных РМЖ II и III стадий в нашем материале может быть объяснена тем, что органосохраняющие операции выполнялись больным с хорошим ответом на предоперационную терапию, т. е. имеющим относительно благоприятный прогноз.

Заключение

Интраоперационное гистологическое исследование удаленной ткани МЖ в 34% изученных случаев потребовало расширения объема оперативного вмешательства с целью максимально полноценного удаления первичной опухоли. Это позволило добиться снижения частоты как местных рецидивов, так и необходимости выполнения повторных отсроченных операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rutgers E.J. Th. for the EUSOMA Consensus Group. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:447–53.
2. Вишнякова В.В. О возможности уменьшения объема оперативного вмешательства в радикальном лечении рака молочной железы. *Вестник АМН СССР* 1976;2:57–61.
3. Veronesi U., Saccozzi R., Del V.M. et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305:6–11.
4. Fisher B., Bauer M., Margolese R. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312:665–73.
5. Блохин С.Н., Портной С.М. Способ хирургического лечения рака молочной железы по С.Н. Блохину и С.М. Портному. Патент РФ № 2092112. Зарегистрирован 10.10.1997. Приоритет с 7.10.93.
6. Portnoj S.M., Blokhin S.N., Laktionov K.P. et al. May be, the best breast conserving operation (BCO). XVIth Int Cancer Congr. New Delhi, 1994, PSBR 2–12.
7. Fisher B., Anderson S., Fisher E. et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *The Lancet* 1991;338(8763):327–31.
8. Leong C., Boyages J., Jayasinghe U.W. et al. Effect of margins on ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy for lymph node-negative breast carcinoma. *Cancer* 2004;100(9):1823–32.
9. Meric F., Mirza N.Q., Vlastos G. et al. Positive surgical margins and ipsilateral breast tumor recurrence predict disease-specific survival after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97(4):926–33.
10. Kaufmann M., Morrow M., von Minckwitz G., Harris J.R. Locoregional treatment of primary breast cancer. *Cancer* 2010;116:1184–91.
11. Mirza N.Q., Vlastos G., Meric F. et al. Predictors of Locoregional Recurrence Among Patients With Early-Stage Breast Cancer Treated With Breast-Conserving Therapy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:256–65.
12. Olson T.P., Harter J., Muñoz A. et al. Frozen section analysis for intraoperative margin assessment during breast-conserving surgery results in low rates of re-excision and local recurrence. *Ann Surg Oncol* 2007;14(10):2953–60.
13. Cabioglu N., Hunt K.K., Sahin A.A. et al. Role for intraoperative margin assessment in patients undergoing breast-conserving surgery. *Ann Surg Oncol* 2007;14(4):1458–71.

Подтипы рака молочной железы

Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова, Т.В. Данилова
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

В статье представлены подтипы рака молочной железы, а также особенности метастазирования и рецидива болезни, и, как следствие, выживаемости пациенток при разных подтипах. Рассмотрены особенности диагностики отдаленных метастазов в зависимости от подтипа рака молочной железы. При разделении на подтипы рака молочной железы необходимы разные подходы к лечению столь гетерогенного заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, подтипы рака молочной железы, особенности диагностики и лечения

Subtypes of breast cancer

D.D. Pak, E.A. Rasskazova, T.V. Danilova

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia

Subtypes breast cancer, and also feature of a metastazirovaniye and illness recurrence are presented to survival of patients in article, and, as a result, at different subtypes. Features of diagnostics of the remote metastasises depending on a subtype breast cancer are considered. At division into subtypes breast cancer different approaches to treatment of so heterogeneous disease are necessary.

Key words: breast cancer, subtypes breast cancer, feature of diagnostics and treatment

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди онкологических заболеваний у женщин, а также является 2-й причиной смерти после сердечно-сосудистой патологии. В структуре онкологической заболеваемости женского населения в России РМЖ занимает 1-е место, что составило в 2010 г. 20,1 % [1]. Заболеваемость РМЖ с каждым годом неуклонно растет на 1–2 %, ежегодно в мире регистрируют > 1 млн новых случаев, к 2020 г. число заболевших РМЖ составит 2 млн новых случаев.

Хирургический метод – как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с лучевой терапией, химиогормонотерапией, таргетной терапией – является основой лечения РМЖ.

Для диагностики РМЖ применяют новые технологии, позволяющие выявлять заболевание на ранней стадии (цифровая маммография, магнитно-резонансная томография молочных желез (МЖ) с контрастированием, эластография). Следует отметить, что в России за последние 10 лет удельный вес I–II стадий РМЖ возрос на 10 % [2].

Даже при современном уровне знаний нередки случаи, когда трудно дать ответ на многочисленные вопросы: нужно ли проводить адъювантную (неоадъювантную) терапию? Если да, то какую именно и как долго?

Причиной столь сложных вопросов является гетерогенность РМЖ. Этот факт известен очень давно, но только в последнее время стали понятны молекулярные основы этой гетерогенности. По сути, при одной локализации процесса в МЖ имеются несколько за-

болеваний, которые различаются причинами возникновения злокачественного роста, генетическими нарушениями, клиническим течением и разным прогнозом болезни [3].

Конец XX века, ознаменовавшийся определением генетической гетерогенности РМЖ, происходящего из разных мофологических клонов опухоли, позволил внести необходимые коррективы в такой важный критерий прогноза, как гистологический тип. Стала очевидна значимость стволовых клеток эпителия МЖ в качестве важной мишени, подвергающейся локальному и системному воздействию уже с самых ранних этапов онкогенеза. Динамизм, присущий МЖ в ходе беременности, лактации и инволюции, как полагают, имеет своим источником 3 клеточных линии, формируемых на базе стволовых клеток: 1) миоэпителиальные или базальные (наружные) клетки протоков и альвеол; 2) клетки люминальной (внутренней) выстилки протоков; 3) альвеолярные клетки, синтезирующие белки молока. Стволовые клетки способны к самообновлению и под влиянием гормонов и стромально-эпителиальных взаимодействий могут активно размножаться, дифференцироваться во время беременности и особенно в период лактации (чем объясняют защитную/противоопухолевую роль вскармливания) и, напротив, подвергаться апоптозу при инволюции МЖ.

Оказалось, что часть опухолей происходит из люминального эпителия, окружающего протоково-дольковую единицу, а часть – из базального, находящегося кнаружи от люминального. Более того, в последующих работах была установлена взаимосвязь происхождения

опухоли с клиническими и прогностическими характеристиками, а главное — с возможным ответом на проводимую лекарственную терапию. В конечном итоге перечисленные факторы явились реальным основанием для пересмотра существующей классификации РМЖ с учетом молекулярно-гистологических особенностей.

Признание за стволовыми клетками роли материального субстрата маммарного канцерогенеза (включая все гормонозависимые варианты) наложило, как минимум, на 2 научных достижения. Одно из них свелось к указанию на то, что РМЖ у носительниц мутаций BRCA1 зачастую не только эстрогенрецептор-негативен, но и преимущественно (хотя иногда это оспаривают) ведет свое происхождение от стволовых клеток базального типа, что может иметь отношение и к предрасположенности в данном случае к прогностическому варианту гормонального канцерогенеза.

Другое достижение основывается на привлечении к анализу так называемого генетического «портретирования» (или профилирования) ткани маммарных карцином. При этом с помощью *microarray*-анализа комплементарной ДНК в опухолевом материале оценивали экспрессию нескольких тысяч биологически значимых генов, обработка которой привела к выделению нескольких наиболее типичных и различающихся между собой вариантов. Данные подтипы: люминальный А, люминальный В, трижды негативный (ТН) / базальноподобный, HER2 и 5-й — «неклассифицируемый».

По сути, сама классификация выстроена на учете таких характеристик, как клетка-прародительница (люминальный или базальный эпителий); присутствие или отсутствие в опухоли стероидных рецепторов и рецепторов HER2 (ErbB-2) — рецепторной тирозинкиназы, входящей в семейство эпидермального фактора роста; пролиферативный потенциал; наличие или отсутствие цитокератина 5/6, характерного для миоэпителиальных (базальных) клеток. Подобное подразделение на типы, не достигнув пока уровня стандартной процедуры в медицинской практике, находит отражение в особенностях течения заболевания. Так, например, по приводимым сведениям, люминальный подтип А характеризуется наилучшим прогнозом, наиболее высокой выживаемостью больных и достаточно низкой частотой возврата заболевания, и напротив, ТН РМЖ отличается большой злокачественностью, агрессивным течением заболевания и неудовлетворительным ответом на стандартную терапию. Люминальный подтип В ближе в этом отношении к люминальному подтипу А, а подтип с гиперэкспрессией HER2 — к ТН.

РМЖ проявляется выраженной гетерогенностью, что, возможно, связано с наличием или отсутствием в опухоли рецепторов стероидных гормонов, прежде всего эстрогенов и прогестерона. Как и можно было ожидать, одним из ведущих среди таких факторов ока-

зался возраст больных с границей, нередко проходящей на рубеже завершения репродуктивного периода и наступления менопаузы. По материалам, предоставленным Danish Breast Cancer Cooperative Group, частота ЭР+ПР+ новообразований (порядка 63% от всех наблюдений) постоянно росла с возрастом, демонстрируя преходящее снижение лишь в интервале 43–47 лет. Частота противоположного, рецепторнегативного, варианта опухолей (ЭР–ПР–), составлявшая в среднем 17,6%, увеличивалась до 50 лет, после чего оставалась неизменной. Доля ЭР+ПР– подтипа (в среднем 13,9%) достаточно быстро нарастала непосредственно при наступлении менопаузы, после чего этот прирост замедлялся. Напротив, частота редко выявляемых опухолей ЭР–ПР+ (5,6%) увеличивалась лишь до возраста 43–45 лет и затем снижалась [4].

Целый ряд других работ такого рода рассматривались W. Anderson et al. (2006) не столько как отражение бимодальности в зависимом от возраста распределении частоты РМЖ, сколько как подтверждение давно высказывавшейся точки зрения о существовании 2 основных форм заболевания: пре- и постменопаузальной, различающихся в первую очередь своей эстрогенозависимостью. В качестве дополнительного доказательства авторы опирались на данные о распределении по возрастной группе отдельных морфологических вариантов новообразований МЖ, показав, что внутрипротоковые, тубулярные и лобулярные карциномы характеризуются в этом отношении двухвершинностью, медулярные чаще возникают в возрасте в среднем около 40 лет, а папиллярные и муцинозные — в 65–70 лет. Сопоставляя эти наблюдения с данными об обнаружении в тех же опухолях рецепторов стероидных гормонов, W. Anderson et al. (2006) нашли определенное соответствие своим ожиданиям, за исключением сведений в отношении медулярной карциномы. Тем не менее, экстраполируя свои результаты на упоминавшуюся выше классификацию подтипов РМЖ, они пришли к заключению о том, что объединенная группа люминальных новообразований (люминальные А и В) характеризуется для европеоидов помимо стероидрецептор-позитивности возрастным пиком заболеваемости около 74 лет, а группа «базальных и экспрессирующих HER2» рецептор-негативных опухолей — значимо отличающимся пиком в возрасте 50–52 лет. Этническая принадлежность оказалась важным фактором, модифицирующим как рецепторный фенотип ткани РМЖ, так и частоту выявления отдельных подтипов заболевания, что видно, в частности, на примере японской и афроамериканской популяций [5].

В позднее выполненной работе A. Kurian et al. (2010) подтвердили, что пик обнаружения люминальных новообразований приходится на женщин в возрасте старше 70 лет (порядка 32–35% опухолей такого

рода против 20–23 % в возрасте 50–59 и 60–69 лет). HER2 и ТН карциномы, как отмечали и ранее, характеризовались пиком в интервале 40–59 лет. Такая многократно засвидетельствованная «привязка» к этапам онкогенеза, характеризующимся, в частности, меньшей или большей эстрогенной насыщенностью, позволяет обратиться к тем сведениям, которые описывают состояние репродуктивной функции больных с различными подтипами РМЖ на основе анамнестических и эпидемиологических данных. Несмотря на вариабельность (от этнического фактора и возрастного периода), складывается впечатление, что риск развития люминальных карцином (как А, так и В) повышается у женщин, не имевших родов, а также при наступлении менопаузы в возрасте старше 53–55 лет, и может снижаться при длительном вскармливании, превышающем 6 мес. Приход менархе ранее 13 лет оказался сопряжен со случаями РМЖ, характеризующимися гиперэкспрессией HER2+, но в отличие от ранее высказывавшейся точки зрения не повышал, а снижал риск возникновения ТН (базально-клеточных) карцином. При том же ТН РМЖ отсутствие родов в анамнезе не влияет на степень риска. Возраст при первых родах старше 30 лет, по недавним наблюдениям, мало связан с риском люминальных или ТН новообразований, но повышает риск развития HER2+ РМЖ. То есть не исключено, что нелюминальные варианты заболевания также обладают определенной гормоночувствительностью и зависимостью от гормонально-метаболического статуса [6].

В последнее время во всем мире активно исследуют генную экспрессию при РМЖ методами микроанализа ДНК. Результаты этих исследований применимы к определению прогноза при РМЖ, предсказанию эффекта терапии и даже к классификации РМЖ по особенностям генома. Так С.М. Peou выделяет 5 типов РМЖ по особенностям экспрессии генов: люминальный (подтипы А и В), базальный, тип HER2+, группа с экспрессией «нормального» генного профиля.

Данная классификация имеет клиническое применение: базальный и HER2+ типы имеют наихудший прогноз, тогда как для люминального типа характерны высокие показатели выживаемости.

На основании вышеуказанных данных предложено определять несколько молекулярно-генетических форм РМЖ.

1. РМЖ, соответствующий уровню стволовой клетки МЖ. Гены «cloudin» семейства «отключены». Эта форма встречается у 5–10 % больных, чаще в молодом возрасте. Ее определяют следующие характеристики: генетический профиль опухоли сходен с профилем стволовых клеток МЖ. Часто выявляют: лимфоцитарную инфильтрацию, ER–, PR–, HER2–, Grade III. Данную форму отличает относительно меньшая химиочувствительность, отсутствие эффекта пос-

ле применения таргетных препаратов, неблагоприятный прогноз. Необходимо проведение агрессивного лечения.

2. РМЖ, соответствующий уровню бипотентного и раннего люминального предшественника (*BRCAl* – мутирован или его экспрессия резко снижена); базальный вариант. Эта форма встречается у 10–25 % больных, чаще в молодом возрасте. Она определяется следующими характеристиками: ER–, PR–, HER2–, Grade III, иногда с экспрессией рецепторов стероидных гормонов, Cyt 5/6 – 60 %, EGFR – в 50–70 % случаев. Гистологически – инвазивный протоковый или (реже) дольковый рак, метапластический рак, овсяноклеточный рак. Форма характеризуется особым генетическим профилем, неблагоприятным прогнозом. Часто выявляют метастазы в висцеральные органы и головной мозг. Однако при данной форме отмечена относительно высокая химиочувствительность опухоли. Эффективно назначение препаратов платины, ингибиторов PARP, ингибиторов ангиогенеза, дозоинтенсивной терапии. Отмечено быстрое развитие химиорезистентности. При данной форме требуется проведение агрессивного лечения.

3. РМЖ, соответствующий уровню позднего люминального предшественника. HER2+ вариант. Эта форма встречается у 10–15 % больных, от молодого возраста до менопаузы. Она определяется следующими характеристиками: ER–, PR–, HER2+, Grade, у 1/3 больных выявляют гиперэкспрессию Tpo2a. Форма характеризуется неблагоприятным прогнозом. Часто выявляют метастазы в висцеральные органы и головной мозг. При данной форме отмечена высокая химиочувствительность опухоли. Высока эффективность адьювантной и неoadьювантной химиотерапии (ХТ) с назначением трастузумаба (анти-HER2 моноклонального антитела) и лапатиниба (ингибитора тирозинкиназы HER1 и HER2). При данной форме требуется проведение агрессивного лечения.

4. РМЖ (люминальный В), соответствующий уровню дифференцированных клеток. Форма встречается у 10–15 % больных. Выявляют в молодом, перименопаузальном и раннем постменопаузальном возрасте. Характеристики: ER±, PR±, HER2±, Grade II–III; возможна гиперэкспрессия Tpo2a, в сочетании с гиперэкспрессией HER2. Форма характеризуется неблагоприятным прогнозом. Часто выявляют метастазы в висцеральные органы, головной мозг, кости и мягкие ткани, кожу, лимфатические узлы (ЛУ). Высокая химиочувствительность опухоли отмечена к антрациклинам (при гиперэкспрессии Tpo2a), таксанам, другим препаратам.

Базальноподобный тип чаще всего встречается у афроамериканок в перименопаузальный период (39 %) по сравнению с афроамериканками в период постменопаузы (14 %) и неафриканками (16 %) в дан-

ной популяции. Как известно, опухоли при этом типе РМЖ растут и распространяются быстрее и чаще приводят к фатальному исходу, нежели другие. Высокая распространенность базальноподобного типа и несколько меньшая люминального А-типа отчасти объясняет более высокую смертность среди молодых афроамериканок больных РМЖ.

В целом у афроамериканок риск РМЖ ниже, чем у белых женщин, но смертность от этого заболевания, наоборот, существенно выше. Ключом для объяснения этого феномена служит тот факт, что у афроамериканок чаще диагностируют РМЖ, не содержащий рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2 (РМЖ с ТН-фенотипом). Такой РМЖ течет крайне агрессивно и нечувствителен к таргетной и биологической системной терапии, в том числе к гормонотерапии и герцептину.

В 2010 г. в 2 исследованиях изучали РМЖ у жительниц Западной Африки, которых можно считать современными афроамериканками в силу гипотезы об их общем происхождении.

В первом из исследований такого рода изучено распределение молекулярных подтипов инвазивного РМЖ у коренных жительниц Западной Африки, для чего оценено 507 микропрепаратов опухолей, полученных от женщин, родившихся в Нигерии и Сенегале. Установлено, что примерно в 75 % случаев РМЖ не экспрессировал рецепторы гормонов и более чем у 50 % больных определялся базальный или неклассифицированный ТН-подтип.

В другом исследовании вывод о высоком риске РМЖ с ТН-фенотипом сделан на основании анализа женщин афроамериканского происхождения ($n = 581$), 1008 белых американок и 75 пациенток из Ганы, больных РМЖ. Наибольшая частота РМЖ с ТН-фенотипом выявлена у женщин из Ганы (82 %), наименьшая — у белых американок (16 %); у афроамериканок частота была промежуточной — 26 %. Сходные данные получены в отношении РМЖ, не экспрессирующего рецепторы эстрогенов: его доля составила 76 % у женщин из Ганы, 36 % у афроамериканок и 22 % у белых американок [7–9].

Несмотря на высокие результаты лечения, у 20–30 % больных ранним РМЖ болезнь прогрессирует с развитием отдаленных метастазов. Вероятность прогрессирования зависит от стадии заболевания на момент диагностики и биологических характеристик РМЖ. К независимым факторам риска рецидива относят размер опухоли, вовлечение ЛУ, степень злокачественности, инвазию ЛУ и кровеносных сосудов, статус рецепторов эстрогенов и человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2). Однако характер отдаленного метастазирования изучен недостаточно. Процесс метастазирования происходит по классической схеме: врастание опухоли в сосуды, выход опухолевых клеток в кровотоки, экстравазация, пролифера-

ция, ангиогенез и микроокружение ткани-мишени. Метастазы обычно сохраняют характеристики первичной опухоли. Описаны определенные последовательности генов, связанные с метастазированием в легкие и кости, а также связь экспрессии HER2 и рецепторов эстрогенов с повышенным риском метастазирования в определенные органы. И только в отдельных работах показан характер метастазирования того или иного основного биологического подтипа РМЖ, выделенного по экспрессии генов или иммуногистохимическим маркерам.

Н. Kennecke et al. (2010) определили связь молекулярных подтипов РМЖ с локализацией метастазов, а также оценили результаты лечения. В исследовании участвовали больные ранним РМЖ, диагностированным в 1986–1992 гг. общее число наблюдений составило 3726. Ткани первичных опухолей были извлечены из архивных блоков и разделены на группы. Иммуногистохимическое исследование (стандартный стрептавидин-биотиновый метод с диаминобензидиновым хромогеном) проводили для обнаружения рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП), HER2, Ki-67, рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и цитокератина (СК) 5/6. РЭ– и РП–позитивным считали материал при окрашивании любого количества ядер (например, $\geq 1\%$), а HER2–позитивным — если степень иммуногистохимической окраски соответствовала 3+; при выраженности 2+ требовалось подтверждение с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* ($\geq 2,0$). Образцы тканей, содержащие < 50 опухолевых клеток, признавали непригодными для оценки и исключали из анализа.

Молекулярный подтип РМЖ определяли на основании экспрессии генов (валидированная иммуногистохимическая суррогатная панель). Были выделены следующие подтипы:

- 1) люминальный А-тип (ER+ и/или наличие рецепторов к прогестерону PR+, HER2–, Ki-67 $< 14\%$);
- 2) люминальный В-тип (ER+ и/или PR+, HER2–, Ki-67 $\geq 14\%$);
- 3) люминальный HER2-тип (ER+ и/или PR+, HER2+);
- 4) HER2-позитивный тип (ER– и PR–, HER2+);
- 5) базальноподобный тип (ER–, PR–, HER2–, цитокератин 5/6+ и/или HER1+);
- 6) небазалоидный тип — (ER–, PR–, HER2–, цитокератин 5/6– и/или HER1).

Опухоли с опухолю некротического фактора (ТНФ) без экспрессии EGFR и СК 5/6 относили к небазалоидным с ТНФ и выделяли в отдельную группу.

В исследовании отдаленными метастазами считали рецидив заболевания за пределами ипсилатеральной МЖ, грудной стенки или регионарных ЛУ. Органы с отдаленными метастазами разделяли на следующие категории: головной мозг (включая сосудистые спле-

тения желудочков, центральную нервную систему, гипофиз, мозговые оболочки и лобный синус), печень, легкие (включая раковый лимфангит), кости (включая костный мозг), отдаленные ЛУ (кроме ипсилатеральных подмышечных, надключичных или внутренних грудных), плевра или брюшина (включая асцит, поражение сальника, плевральный выпот и карциноматоз брюшины), другие (включая кожу за пределами МЖ и грудной стенки, яичники, спинной мозг, глаза, сердце, другие органы помимо перечисленных) и неизвестные (отдаленные метастазы присутствуют, но локализация не уточнена).

Из 3726 больных у 44% был люминальный А подтип РМЖ, у 24% — люминальный В, у 6,5% — люминальный HER2, у 7,1% — HER2+, у 9,8% — базалоидный и у 8,5% — небазалоидный с ТНФ. Медиана наблюдений составила 14,8 года. Женщины с люминальными опухолями были старше, чем с HER2+ и базалоидными РМЖ ($p < 0,001$). На момент постановки первичного диагноза у 42–59% пациенток не было метастазов в ЛУ, что чаще наблюдали при базалоидном РМЖ (59%). Большинство опухолей (кроме люминальных А) — инвазивный протоковый рак III степени злокачественности, особенно базалоидные (86,4%). Тамоксифен принимали 56, 63 и 67% пациенток с люминальным А, люминальным В и люминальным HER2+ РМЖ соответственно; около 1/3 женщин с РЭ-негативными опухолями получали гормональную терапию. Адъювантную ХТ получали 48, 41, 43 и 53% пациенток с базалоидным, небазалоидным РМЖ с ТНФ, люминальным HER2+ и HER2+ соответственно.

Десятилетняя выживаемость в подгруппах статистически различалась ($p < 0,001$): 70% у больных люминальным А РМЖ, 54,4% — люминальным В, 46,1% — люминальным HER2+, 48,1% — HER2+, 52,6% — базалоидным и 62,6% — небазалоидным с ТНФ. Медиана продолжительности жизни с момента выявления первого отдаленного метастаза также статистически отличалась: самая большая была отмечена при люминальном А РМЖ — 2,2 года, люминальном В — 1,6 года, люминальном HER2+ — 1,3 года, HER2+ — 0,7 года, базалоидном — 0,5 года и небазалоидном с ТНФ — 0,9 года. Имеются различия и во времени появления рецидива: практически все рецидивы базалоидного, небазалоидного РМЖ с ТНФ и HER2+ возникали в первые 5 лет. Рецидивы люминального РМЖ (в том числе HER2+) выявляли и через 5–15 лет. К 15 годам частота отдаленных метастазов люминальных В и базалоидных опухолей сравнивалась.

Низкий риск метастазирования в головной мозг имеют люминальный А (2,2%) и люминальный В (4,7%) подтипы. HER2+ и люминальный HER2+ РМЖ характеризуются высокой частотой поражения головного мозга, печени, костей и легких. Базалоидные опухоли часто метастазируют в головной мозг, легкие, кости и отдаленные ЛУ — 10,9; 18,5; 16,6 и 17,2% соответственно и довольно редко в печень — 9,3%.

Таким образом, многофакторный анализ продемонстрировал неодинаковый характер метастазирования у разных подтипов, не зависящий от стандартных клинико-морфологических факторов. Наблюдения показали влияние типа рака на процесс метастазирования, что имеет клиническое значение. Предшествующие исследования показали значимые различия в сроках отдаленного рецидивирования: для РЭ-негативных опухолей характерно раннее метастазирование, а для РЭ-позитивных — позднее, ≥ 5 лет. В данной работе выявлена высокая частота ранних рецидивов базалоидного РМЖ с ТН РМЖ и HER2+ подтипов. Люминальные А опухоли метастазировали реже остальных в течение 15 лет после постановки диагноза.

Кумулятивная частота метастазов в костях при люминальном В, люминальном HER2+ и HER2+ подтипах раннего РМЖ превысила 30%, т. е. кости являются самой частой мишенью отдаленного метастазирования.

После начала широкого применения бисфосфонатов при раннем РМЖ характер метастазирования может измениться. Влияние бисфосфонатов не ограничено костями: они также снижают частоту рецидивов другой локализации. Также считают, что рутинное применение бисфосфонатов показано женщинам с нормальной костной плотностью, получающим гормонотерапию, т. е. для профилактики остеопороза [7].

По данным Д.А. Карселадзе (2010), изучившим пациенток с ТН РМЖ в период 1996–2008 гг. ($n = 88$), выявил следующие закономерности: обычно встречается в возрастном интервале 41–60 лет, клинически преимущественно РМЖ I–II стадии (60,2%) склонность к раннему обширному гематогенному метастазированию, в том числе и в головной мозг (4,6%). Больные ТН РМЖ имеют более отягощенный семейно-наследственный онкологический анамнез как по материнской, так и по отцовской линии. При ТН РМЖ у 12,5% больных развивается двусторонний РМЖ, чаще метакронный. ТНФ выявляют во всех вторых опухолях, как синхронных, так и метакронных, развивающихся через 10–16 лет после удаления первого новообразования. С позиций традиционных гистологических классификационных схем, ТН РМЖ гетерогенная группа опухолей представлена самыми разнообразными микроскопическими структурами — от протокового до медуллярного рака с лимфоидной стромой. Большинство этих опухолей имеет высокую гистологическую степень злокачественности (75,7%) [10].

По данным Л.К. Цой и соавт. (2010), проанализировавших данные 51 больной РМЖ (I стадия — $n = 10$; IIa стадия — $n = 41$), частота встречаемости различных молекулярных подтипов в изучаемой группе варьировала (период наблюдений 2005–2010 гг.) [11].

Чаще встречался люминальный А подтип (31,4%, $n = 24$) и ТН (31,4%, $n = 16$), реже — люминальный В (3,9%, $n = 2$) и HER2-позитивный (17,6%, $n = 9$), из-за небольшого количества наблюдений полученные результаты будут носить скорее описательный характер.

Так, III степень злокачественности чаще встречалась при ТН РМЖ (31,2%), а I степень — при люминальном А варианте (37,5%). Общая 5-летняя выживаемость при ТН РМЖ составила $60 \pm 12,6\%$, безрецидивная выживаемость — $53 \pm 13,1\%$, общая 5-летняя выживаемость при люминальном А подтипе — $75,8 \pm 9,6\%$, безрецидивная — $77,7 \pm 8,8\%$ [11].

По данным Д.Д. Пака (2012), на 1-м месте процент рецидива после органосохраняющих операций на МЖ при HER2-подтипе РМЖ и он составил 10%, на 2-м месте — при ТН РМЖ — 6,1%, на 3-м месте — люминальный А подтип — 4,7% [12].

Таким образом, разделение РМЖ на подтипы — это, прежде всего, поиск особенностей рецидивов и отдаленного метастазирования, а также анализ возможностей разных подходов к лечению столь гетерогенного заболевания. Несомненно, научный поиск будет продолжен, так как лечение данного заболевания очень важно как в социальном, так и в экономическом плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М., 2012. 260 с.
2. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Ермошенкова М.В. Рак молочной железы. М., 2010. 160 с.
3. Krig M.G., Welowitz S.I., Adams S. Успехи клинической онкологии 2010: наиболее значимые достижения в лечении, профилактике и скрининге онкологических заболеваний. Сообщение Американского общества клинической онкологии (ASCO). Журн клин онкол 2011;5(1):80–101.
4. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Органосохраняющее лечение рака молочной железы. М., 2012. 191 с.
5. Anderson W.F., Pfeiffer R.M., Dore G.M., Sherman M.E. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(10): 1899–905.
6. Kurian A.W., Fish K., Shema S.J., Clarke C.A. Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in for racial/ethnic groups. Breast Cancer Res 2010; 12(6):99.
7. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2010;28(20):3271–7.
8. Taneja P., Maglic D., Kai F. et al. Classical and prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. Clin Med Ins Oncol 2010;4:17–34.
9. Летягин В.П. Настоящее и будущее антиHer-2-терапии рака молочной железы. ОЖРС 2011;2:41–4.
10. Карселадзе Д.А. Тройной негативный рак молочной железы (клинико-биологические особенности). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 25 с.
11. Цой Л.К., Богатырев В.Н., Высоцкая И.В. Цитофлуорометрические характеристики молекулярных подтипов рака молочной железы. ОЖРС 2010;4:40–2.
12. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Рецидивы рака молочной железы после органосохраняющего лечения. Онкохирург 2012;4(2):37–49.

Анализ белков, ассоциированных с экспрессией циклооксигеназы-2 и биосинтезом PGE₂ в клетках рака молочной железы с разным метастатическим потенциалом

В.Е. Шевченко, М.А. Таипов, С.В. Ковалев, Н.Е. Арноцкая,
О.М. Павлова, И.А. Кудрявцев, З.Н. Никифорова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Марат Азатович Таипов taipoff.m@yandex.ru

Проведено картирование протеома лизатов линий опухолевых клеток молочной железы MCF-7, BT-474, ZR-75-1, в результате секвенировано 340 белков. Идентифицированы белки, ассоциированные с биосинтезом PGE₂ и регуляцией экспрессии циклооксигеназы-2, и определены их относительные уровни экспрессии. В данной группе особый интерес представляют потенциальные мишени для направленной терапии рака молочной железы: рецепторы простагландинов E₂, D₂, простагландин E-синтаза, 15-гидрокси-простагландиндегидрогеназа и лейкотриен-A₄-гидролаза.

Ключевые слова: рак молочной железы, циклооксигеназа-2, рецепторы простагландинов E₂, D₂, простагландин E-синтаза, 15-гидрокси-простагландиндегидрогеназа, лейкотриен-A₄-гидролаза, линии опухолевых клеток молочной железы человека MCF-7, BT-474, ZR-75-1, протеомика, масс-спектрометрия

Analysis of proteins associated with the expression of cyclooxygenase-2 and the biosynthesis of PGE₂ in breast cancer cells with different metastatic potential

V.E. Shevchenko, M.A. Taipov, S.V. Kovalev, N.E. Arnotskaya,
O.M. Pavlova, I.A. Kudryavtsev, Z.N. Nikiforova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The proteome of lysates of the breast tumor cell lines MCF-7, BT-474, and ZR-75-1 was mapped, resulting in the sequence of 340 proteins. The proteins associated with the biosynthesis of PGE₂ and with the regulation of cyclooxygenase-2 expression were identified and their relative expression levels were determined. Potential goals for the targeted therapy of breast cancer, such as prostaglandin E₂ and D₂ receptors, prostaglandin E synthase, 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and leukotriene-A₄-hydrolase, are of special interest in this group.

Key words: breast cancer; cyclooxygenase-2; prostaglandin E₂ and D₂ receptors; prostaglandin E synthase; 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase; leukotriene-A₄-hydrolase; breast tumor cell lines MCF-7, BT-474, ZR-75-1; proteomics; mass spectrometry

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее распространенное онкологическое заболевание у женщин [1, 2]. Циклооксигеназа (COX) – ключевой фермент в метаболизме арахидоновой кислоты, имеет 2 изоформы: конститутивную циклооксигеназу 1 (COX-1) и индуцибельную циклооксигеназу 2 (COX-2), с которой связывают воспаление и неопластическую трансформацию высокодифференцированных клеток молочной железы (МЖ). Ярко выраженная экспрессия COX-2 наблюдается в опухолевой ткани и способствует развитию, росту и метастазированию РМЖ [3]. При участии COX-2 из арахидоновой кислоты образуется простагландин PGH₂ – предшественник других биологически активных простагландинов (PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF_{2α}) и тромбоксанов (тромбоксан A₂ (TXA₂) и тромбоксан B₂ (TXB₂)). Простагландин PGE₂ участвует в индукции ангиогенеза, подавляет чувствительность к ингибирующим рост сигналам и апоптозу,

стимулирует неограниченную пролиферацию неопластического клеточного клона. В зависимости от наличия рецепторов к PGE₂ изменяются свойства опухолевых клеток: способность к пролиферации, дифференцировке, инвазивность, выживаемость, ангиогенный потенциал и метастатическая активность. Ингибиторы COX-2 высокоэффективны при использовании в комбинированной химиотерапии (ХТ) многих опухолей, в частности РМЖ.

Повышенная активность COX-2 в ткани опухоли коррелирует с метастазированием и неблагоприятным прогнозом РМЖ. Поэтому актуальной задачей является изучение путей регуляции экспрессии фермента COX-2 в клетках РМЖ с разным метастатическим потенциалом.

В данной работе в лизатах клеток линий РМЖ человека MCF-7, BT-474, ZR-75-1 масс-спектрометрическими методами идентифицированы белки, связан-

ные с регуляцией каскада COX-2 и определены их относительные уровни экспрессии в зависимости от метастатического потенциала. Масс-спектрометрия (МС) широко применяется в биологии и медицине для секвенирования и исследования сложных протеомов [4–13]. В работе секвенировано 340 протеинов, из них 150 присутствуют во всех лизатах опухолевых клеток исследуемых линий. Идентифицированы новые потенциальные мишени для направленной терапии РМЖ, связанные с регуляцией экспрессии COX-2. Выявлены закономерности в изменении уровней белков, ассоциированных с COX-2 сигнальным путем: 15-гидрокси-простагландиндегидрогеназы (15-PGDH), простагландин Е синтазы (PGES), рецепторов простагландинов E₂ и D₂, лейкотриен-A₄-гидролазы (LTA₄G), синтазы жирных кислот (FAS), аннексина A1 (ANXA1), STAT1 в зависимости от метастатического потенциала клеток РМЖ.

Материалы и методы

Методика работы с культурой клеток

В исследовании использовались эстрогенпозитивные линии опухолевых клеток аденокарциномы (MCF-7, ZR-75-1) и инфильтрирующей (инвазивной) протоковой карциномы (BT-474) МЖ человека из коллекции клеточных культур ИИЦ РАН. Опухолевые клетки различались между собой по метастатической активности: низкометастатические (НМ) – MCF-7 и высокометастатические (ВМ) – ZR-75-1 и BT-474. Все культуры росли в одинаковых условиях при 37 °С и 5 % CO₂. MCF-7 культивировали с использованием среды DMEM с 10 % ЭТС и гентамицином (50 мкг/мл). ВМ опухолевые клетки ZR-75-1 и BT-474 в среде RPMI-1640 с 10 % ЭТС (с добавлением бычьего инсулина 10 мкг/мл), пенициллина (100 ед/мл) и стрептомицина (100 мкг/мл).

Клетки отмывали 3 раза в 5 мл PBS и лизировали в 0,5 мл PBS с добавлением 5 мкл коктейля ингибиторов протеаз (Sigma) замораживанием в жидком азоте. Концентрацию белка в пробах измеряли на спектрофотометре NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific, USA) с помощью программы NanoDrop ND-1000 по методу Бредфорда.

Масс-спектрометрический анализ

Трипсинолиз лизатов проводили по методике с трифторэтанолом [9]. Для МС-анализа триптических пептидов каждого лизата применялся нанопроточный хроматограф Ultimate 3000 (Dionex), соединенный с источником ионов NanoESI масс-спектрометра высокого разрешения LTQ Orbitrap XL (Thermo Scientific). Полученные данные анализировали программным пакетом Thermo Proteome Discoverer 1.0 Build 43 (Thermo Scientific) [8, 12, 13]. Для идентификации белков использовали поисковую программу Mascot Server 2.2.06

(Matrix Science) с базой NCBI nr release 20100121 [9, 12, 13].

Результаты

Картирование протеомов лизатов линий опухолевых клеток MCF-7, BT-474, ZR-75-1

Проведено картирование протеомов лизатов линий опухолевых клеток РМЖ с различным метастатическим потенциалом. В результате идентифицировано в целом 340 различных белков с молекулярным весом от 2000 до 630 000 Да. Из них в лизате линии опухолевых клеток MCF-7 картировано 153 белка с молекулярным весом от 5000 до 630 000 Да [13]. Для BT-474 картировано 225 белков с молекулярным весом от 2000 до 630 000 Да, в том числе: 80 белков с массой до 30 кДа; 125 – от 30 до 100 кДа; 17 – от 100 до 300 кДа; 1 – от 300 до 500 кДа; 2 – > 500 кДа. Для ZR-75-1 идентифицировано 220 белков с молекулярным весом от 2000 до 300 000 Да, в том числе: 79 белков с массой до 30 кДа; 131 – от 30 до 100 кДа; 10 – от 100 до 300 кДа.

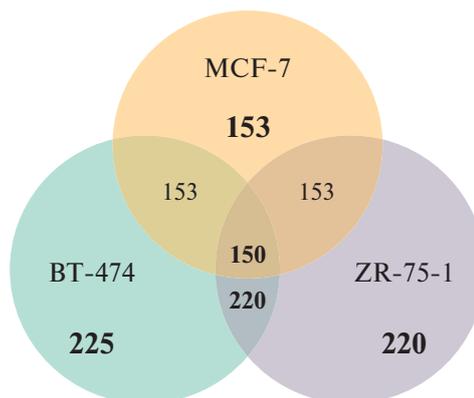


Рис. 1. Сравнительный анализ количества белков, идентифицированных в опухолевых клетках MCF-7, BT-474, ZR-75-1

Сравнительный анализ протеомных карт лизатов опухолевых клеток MCF-7, BT-474, ZR-75-1 (рис. 1) выявил 150 общих белков для всех 3 и 220 для 2 линий опухолевых клеток ZR-75-1 и BT-474.

Клеточная локализация идентифицированных протеинов

Каждый протеин классифицировался в соответствии с его клеточной локализацией на основании информации, доступной в открытых базах данных Swiss-Prot, Gene Ontology (GO) и др. Если один белок находился более чем в одном клеточном компартменте, это также учитывалось. Для линии MCF-7 основная часть идентифицированных протеинов относилась к цитоплазматическим (41 %) и ядерным (19 %), доля внеклеточных и мембранных белков составила 15 % [13].

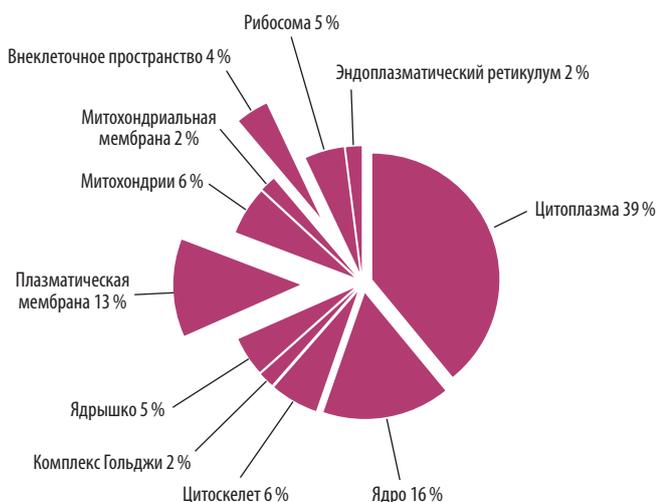


Рис. 2. Субклеточная локализация белков, идентифицированных в лизате опухолевых клеток линии BT-474



Рис. 3. Субклеточная локализация белков, идентифицированных в лизате опухолевых клеток линии ZR-75-1

Для линии BT-474 основная часть идентифицированных протеинов относилась к цитоплазматическим (39%), ядерным (16%), мембранным (13%), внеклеточным (4%) и белкам митохондриальной мембраны (2%) (рис. 2). Для линии ZR-75-1 основная часть идентифицированных протеинов относилась к цитоплазматическим (34%), мембранным (15%), ядерным (10%), внеклеточным (6%) и белкам митохондриальной мембраны (4%) (рис. 3).

Сравнительный анализ уровней экспрессии белков, ассоциированных с экспрессией COX-2

Проведен сравнительный анализ относительных уровней белков, ассоциированных с COX-2, экспрессия которых возрастает в опухолевых клетках BT-474 и ZR-75-1 в сравнении с MCF-7 (рис. 4). Проведен сравнительный анализ относительных уровней протеинов, ассоциированных с COX-2, экспрессия которых

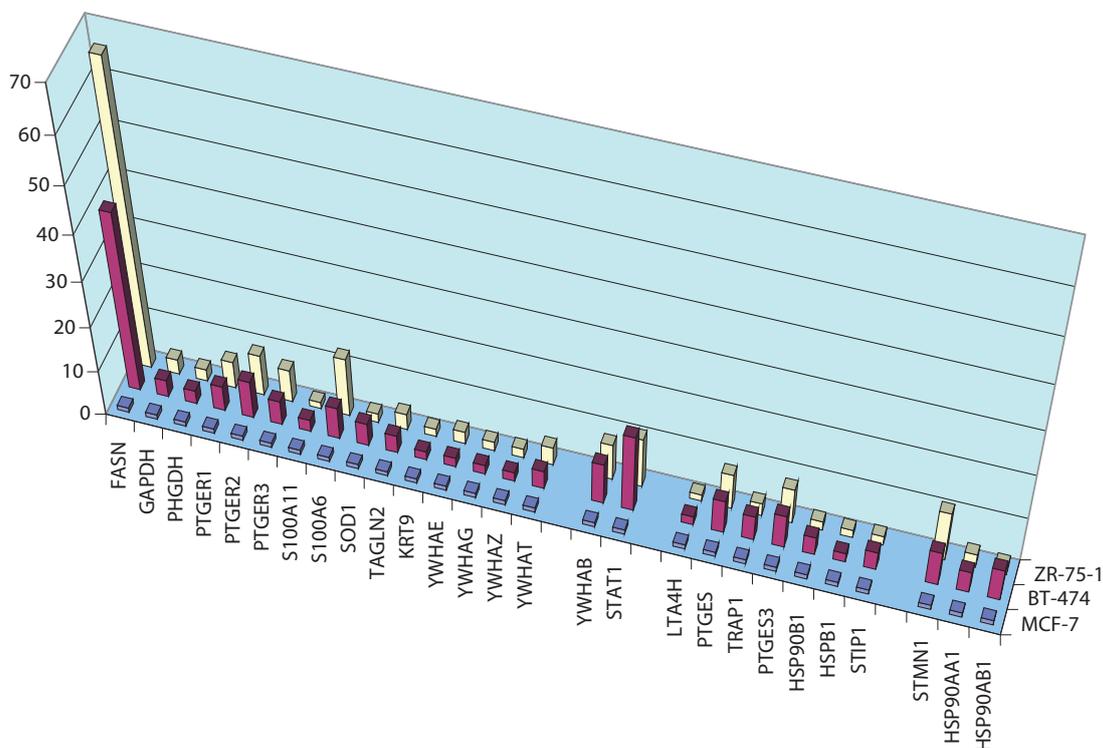


Рис. 4. Анализ белков, ассоциированных с экспрессией COX-2, уровни которых возрастают в опухолевых клетках BT-474 и ZR-75-1 в сравнении с MCF-7

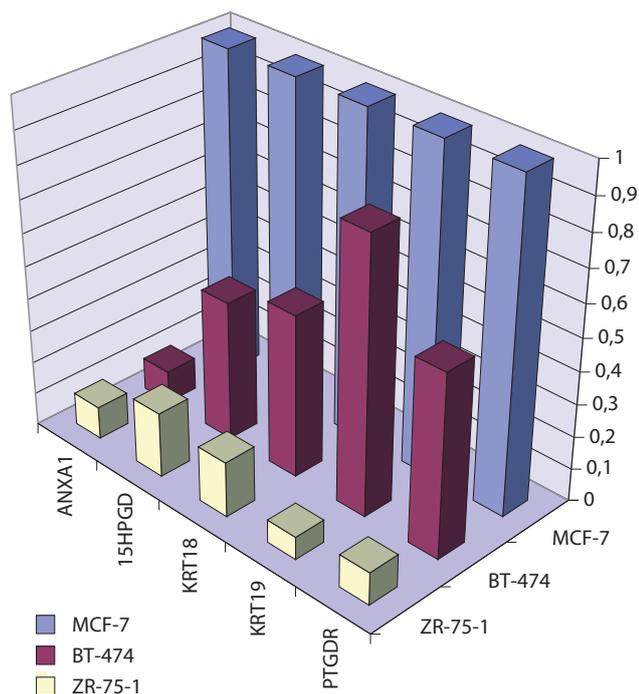


Рис. 5. Анализ белков, ассоциированных с экспрессией COX-2, уровни которых снижены в опухолевых клетках BT-474 и ZR-75-1 в сравнении с MCF-7

снижается в клетках линий BT-474 и ZR-75-1 в сравнении с MCF-7 (рис. 5).

Обсуждение

В лизатах опухолевых клеток МЖ MCF-7, BT-474, ZR-75-1 было секвенировано 340 белков с молекулярным весом от 5000 до 630 000 Да, из которых 150 белков обнаружены во всех 3 клеточных линиях. В результате из 150 белков часть совпала с обнаруженными ранее, что подтверждает достоверность проведенного исследования [8, 12, 14]. В работе идентифицированы протеины, связанные с биосинтезом PGE₂ и регуляцией каскада COX-2, представлен сравнительный анализ уровней этих белков в лизатах опухолевых клеток линий MCF-7, BT-474, ZR-75-1 (см. рис. 4, 5). Особый интерес представляют рецепторы простагландинов E₂, D₂, PGES, 15-PGDH, LTA₄G, FAS, STAT1, p23, Hsp90, TRAP1, FASN, данная группа белков связана с регуляцией экспрессии COX-2, каскадом арахидоновой кислоты и метастатической активностью опухолевых клеток. Выявленные в нашей работе белки являются новыми потенциальными мишенями для терапии РМЖ.

Ферментный комплекс fatty acid synthesis (FAS) кодируется геном *FASN*, дифференциально экспрессированным в неопластической ткани МЖ человека. Высокий уровень экспрессии FAS в сочетании с пролиферативным индексом (> 17%) в опухолевых клетках коррелирует с неблагоприятным прогнозом для

РМЖ [15]. Белковый комплекс FAS определяется в плазме крови и является потенциальным биомаркером и мишенью для терапии [16]. Ген *FASN* индуцирует COX-2 каскад арахидоновой кислоты и образование PGE₂ [17]. Мы выявили корреляцию уровня FAS в опухолевых клетках в зависимости от их метастатической активности. Так, в клетках с высоким потенциалом к метастазированию линий BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии FAS был выше в 39 и 66 раз, чем в низкометастатической линии MCF-7. Таким образом, фермент FAS связан с регуляцией каскада COX-2 [18], представлен в базах Plasma Proteome Database, G2SBC и является маркером метастатического потенциала клеток РМЖ. В ряде работ FAS рассматривается в качестве мишени для направленной терапии РМЖ [16].

Ген *STAT1* дифференциально экспрессирован в опухолевой ткани МЖ. Ряд исследователей указывает на роль *JAK-STAT* сигнального пути в индукции и регуляции экспрессии COX-2. Обнаружено, что один из путей регуляции экспрессии COX-2 осуществляется через *JAK1/2-STAT1/3* [19]. В нашей работе мы выявили (табл. 1), что в линиях BT-474 и ZR-75-1, обладающих высоким потенциалом к метастазированию, уровень экспрессии *STAT1* был выше в 17 и 11 раз, чем в низкометастатической линии MCF-7. Белок *STAT1* связан с регуляцией каскада COX-2 и является маркером метастатической активности клеток РМЖ. Протеин *STAT1* представлен в базах Plasma Proteome Database, G2SBC и рассматривается в качестве потенциального маркера РМЖ [20].

Ген *TRAP1* дифференциально экспрессирован в неопластических клетках МЖ, идентифицируется базой G2SBC, как биомаркер РМЖ. Белок *TRAP1* регулирует процессы клеточной дифференцировки и активации апоптоза [21]. Ген *TRAP1* контролирует образование рецепторов к фактору некроза опухоли α (ФНО-α) и связан с регуляцией экспрессии COX-2 [22]. В работе показано, что в клетках с высоким потенциалом к метастазированию линий BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии белка *TRAP1* был более чем в 3 раза выше, чем в клетках низкометастатической линии MCF-7.

Известно, что COX-2 играет ключевую роль в регуляции биосинтеза PGE₂ во взаимодействии с другими факторами, такими как COX-1, 15-PGDH, PGES, PTGES3, ANXA1, Hsp90, Hsp70. Простагландин PGE₂ стимулирует инвазию и миграцию различных типов неопластических клеток, их устойчивость к апоптозу и метастазирование в отдаленные органы и ангиогенез в опухоли.

С метастазированием РМЖ многие исследователи связывают фермент PGES, экспрессия которого повышается в ВМ клетках РМЖ. Белок PGES кодируется геном *PTGES*, экспрессия PGES регулируется эстрогенами, их рецепторами, цитокинами TNF-α

Таблица 1. Белки, ассоциированные с COX-2, экспрессия которых возрастает в лизатах опухолевых клетках BT-474 и ZR-75-1 в сравнении с MCF-7

№	Индекс гена	Название белка	MCF-7	BT-474	ZR-75-1
1	ENO1	2-phosphopyruvate-hydratase, α -enolase	1	8,1	2,1
2	FASN	fatty acid synthase	1	39,4	66
3	GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	1	3,7	3,3
4	HSP90B1	heat shock protein 90 kDa β , member 1 precursor	1	4,0	2,0
5	HSPB1	heat shock protein 27	1	2,0	1,7
6	HSP90AA1	heat shock 90 kDa protein 1, α	1	4,7	3
7	HSP90AB1	90 kDa heat shock protein	1	7,0	2,3
8	HSPA8	heat shock 70 kDa protein 8 isoform 1	1	4,8	5,0
9	HSPA5	heat shock 70 kDa protein 5	1	2,0	2,0
10	KRT9	cytokeratin 9	1	1,8	1,7
11	LTA4H	leukotriene A4 hydrolase	1	2,0	2,0
12	PTGES3	PTGES3 prostaglandin E synthase (cytosolic)	1	7,3	7,8
13	PTGES	prostaglandin E synthase	1	7,3	7,8
14	PHGDH	3-phosphoglycerate dehydrogenase	1	2,9	2,6
15	PTGER1	prostaglandin E ₂ receptor EP1 subtype	1	5,5	5,9
16	PTGER2	prostaglandin E ₂ receptor EP2 subtype	1	8,2	9,0
17	PTGER3	prostaglandin E ₂ receptor EP3 subtype	1	5,3	7,2
18	S100A11	S100 calcium binding protein A11	1	2,6	1,4
19	S100A6	S100 calcium-binding protein A6	1	7,0	13,0
20	STAT1	signal transducer and activator of transcription 1 isoform α	1	17,0	11,0
21	STIP1	stress-induced-phosphoprotein 1 (Hsp70/Hsp90-organizing protein)	1	4,0	2,0
22	STMN1	stathmin 1 isoform a	1	7,6	11
23	SOD1	superoxide dismutase 1, soluble	1	5,0	2,0
24	TAGLN2	transgelin 2	1	3,9	3,5
25	TRAP1	tumor necrosis factor type 1 receptor associated protein TRAP-1	1	5,4	2,8
26	YWHAЕ	tyrosine 3/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, ϵ polypeptide, 14-3-3 ϵ	1	2,0	2,7
27	YWHAG	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, γ polypeptide, 14-3-3 γ	1	2,0	2,0
28	YWHAZ	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, ζ polypeptide, 14-3-3 ζ	1	2,0	2,0
29	YWHAT	tyrosine 3/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, θ polypeptide	1	4,0	4,0
30	YWHAB	tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein, β polypeptide	1	9,0	8,0

и интерлейкином-1 β (ИЛ-1 β). Фермент PGES контролирует синтез PGE₂ [23]. Цитокин ИЛ-1 β стимулирует образование PGE₂ за счет индукции экспрессии COX-2, PGES и подавления активности 15-PGDH. В ряде экспериментов обнаружено, что гипоксия и стресс индуцируют биосинтез PGE₂ путем активации экспрессии генов *PTGES* и *COX-2* [24]. В работе было обнаружено (см. табл. 1), что в ВМ линиях BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии PGES был более чем в 7 раз выше, чем в НМ линии MCF-7.

Простагландин Е синтаза 3 (PTGES3) кодируется геном *PTGES3*. Белок p23, кодируемый этим геном, является шапероном, который необходим для нормального функционирования эстрогеновых, глюкокортикоидных и других гормональных рецепторов. Фермент PTGES3 участвует в биосинтезе простагландинов и метаболизме жирных кислот. Обнаружено, что экспрессия глутатиона в клетке зависит от простагландинов и регулируется ферментами COX-2 и COX-1 опосредованно через биосинтез PGE₂. Белок p23, кодируемый геном *PTGES3*, является кошапероном Hsp90 и регулирует работу рецепторов различных гормонов, активирует каталитическую активность ряда киназ, участвует в канцерогенезе. Белки теплового шока (БТШ) 90 (Hsp90) семейства шаперонов кодируются генами *HSP90*, *HSP90AA1*, *HSP90AB1*, *HSP90B1* и функционально связаны с p23 сигнальным путем. Рецепторы стероидных гормонов, находящиеся в цитоплазме, связаны с p23/Hsp90. Лиганд, попадающий в цитоплазму, присоединяется к рецептору и вытесняет шаперон из комплекса. После этого комплекс рецептор–лиганд приобретает способность связываться с ДНК, мигрирует в ядро и осуществляет функцию транскрипционного фактора. Обнаружена роль комплекса Hsp90 в метастазировании РМЖ и развитии резистентности опухолевых клеток к ХТ [25]. Белок p23 взаимосвязан с работой EGFR (EGFR/ErB1/HER1, ErbB2/Neu/HER2, Erb3/HER3, Erb4/HER4) рецепторных комплексов, участвует в индукции экспрессии COX-2 различными провоспалительными факторами, цитокинами и гормонами. N.E. Simpson et al. экспериментально доказали, что клетки линии (MCF-7 + p23) с гиперэкспрессией p23 обладают повышенной инвазивностью в сравнении с обычной линией MCF-7, при этом p23 не влияет на эстроген-зависимый пролиферативный ответ. Доказано, что p23 дифференциально регулирует гены-мишени PMP22, AVCC3, AGR2, Sox3, TM4SF1 и p8 (NUPR1), контролируемые процессы метастазирования и резистентность опухолей к лекарственным препаратам [25]. АТФ-зависимый транспортер AVCC3 связан с устойчивостью к ХТ-препаратам этопозиду и доксорубину в MCF-7 + p23 клетках. Для больных РМЖ стадия опухоли в сочетании с повышенной экспрессией цитоплазматической p23 является неблагоприятным про-

гностическим фактором. Сигнальный путь сPGES/p23 функционально связан с COX-1 и индукцией COX-2 и направлен на увеличение выработки в клетке PGE₂ из экзогенной и эндогенной арахидоновой кислоты. Таким образом, функциональные связи между COX-1 и сPGES/p23 направлены на производство PGE₂, который играет важную роль в поддержании тканевого гомеостаза опухолевых клеток [26]. Фермент PTGES3 дифференциально экспрессирован в клетках РМЖ [27] и идентифицируется базой G2SBC, как потенциальный биомаркер РМЖ. Как видно из табл. 1, в линиях BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии PTGES3 был более чем в 7 раз выше, чем в линии MCF-7.

Из группы БТШ, связанных с регуляцией каскада COX-2 и образованием PGE₂, идентифицирован стресс-индуцируемый фосфопротеин 1 (stress-induced-phosphoprotein 1, STIP1), который представляет собой 62,6 кДа белок, известный также как БТШ. Протеин STIP1 действует в качестве адаптера, который направляет HSP90 к HSP70 — мишеням белковых комплексов в цитоплазме, STIP1 модулирует деятельность БТШ, участвует в сплайсинге РНК, транскрипции, сворачивании белков, передаче сигнала и регуляции клеточного цикла. Белок STIP1 идентифицирован, как потенциальный биомаркер рака яичников [28]. Протеин STIP1 является индуктором COX-2, стимулирует образование PGE₂ и активирует пролиферацию опухолевых клеток. Нами установлено, что в линиях BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии STIP1 был выше в 4 и 2 раза, чем в линии MCF-7 (см. табл. 1).

Белок Hsp27 (heat shock protein 27), также известный как БТШ β 1 (heat shock protein beta-1, HSPB1), кодируется геном *HSPB1*. Протеин HSPB1 является шапероном из группы малых БТШ. Малые БТШ участвуют в регуляции клеточного цикла и дифференцировки клеток, торможении апоптоза, передаче внутриклеточного сигнала и поддержании стабильной температуры в клетке, формировании адаптивной реакции на стресс. Основная функция HSPB1 — сохранение термотолерантности, цитопротекция, поддержание выживаемости клеток в условиях стресса. Более специализированные функции HSPB1 многообразны и сложны. Он является антиапоптотическим белком и участвует в регуляции апоптотических сигнальных путей. Фосфорилированные формы HSPB1 подавляют Дахх апоптотический белок. Белок HSPB1 повышает активацию NF- κ B пути, который контролирует многие процессы (такие как рост клеток и воспаление), индуцирует экспрессию COX-2 и стимулирует образование PGE₂, оказывает цитопротекторное действие, модулирует образование активных форм кислорода и повышает уровень глутатиона, участвует в процессе дифференцировки клеток и регуляции их роста. Связан с метастазированием и лекарственной резистентностью РМЖ [29], подавляет апоптоз и повышает выжи-

ваемость опухолевых клеток в условиях стресса, тем самым увеличивая их метастатический потенциал. Белок HSPB1 является перспективной мишенью для противоопухолевой таргетной терапии РМЖ.

Простагландин PGE₂ играет важную роль в прогрессии РМЖ, а его уровни контролируются ферментами COX-2 и 15-PGDH [30]. Биологическая активность простагландинов реализуется через их взаимодействие со специфическими, связанными с G-белками, рецепторами клеток-мишеней. Эти рецепторы обозначают как DP, EP, FP, IP и TP для PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF₂α и тромбксана A₂ соответственно. PGE₂ действует через 4 типа рецепторов: EP₁, EP₂, EP₃ и EP₄. Рецептор EP₁ кодируется геном *PTGER1*, рецептор EP₂ кодируется геном *PTGER2*, EP₃ кодируется геном *PTGER3*. Рецепторы PGE₂ (субтипы EP₁, EP₂, EP₃) связаны с регуляцией метастазирования РМЖ. В нашей работе мы выявили повышенный уровень экспрессии рецепторов EP₁, EP₂, EP₃ в ВМ линиях BT-474 и ZR-75-1 в сравнении с НМ линией MCF-7. Исходя из этого, можно отнести группу рецепторов PGE₂ к мишеням для таргетной терапии и потенциальным маркерам метастазирования РМЖ [31].

В ряде работ выявлена повышенная экспрессия LTA₄G в клетках РМЖ в сравнении с нормой [32]. Мы обнаружили повышение уровня экспрессии LTA₄G в ВМ линиях BT-474 и ZR-75-1 в 2 раза по сравнению с НМ линией MCF-7. В экспериментах на животных показано, что ингибиторы LTA₄G способны подавлять опухолевую прогрессию [33]. Фермент LTA₄G связан с канцерогенезом [34], взаимодействует с COX-2 и 5-липоксигеназным (5-LOX) путями, стимулирует увеличение выработки в клетке PGE₂ из экзогенной и эндогенной арахидоновой кислоты. LTA₄G также ингибирует апоптоз в эпителиальных опухолях, индуцирует экспрессию COX-2, β-катенина и Vcl-2 [35], усиливает пролиферацию эпителиальных клеток, обладает паракринным пролиферативным эффектом, способствуя делению раковых клеток. Ингибиторы или антагонисты рецепторов LTA₄G могут быть использованы отдельно или в комбинации с другими препаратами, например, с ингибиторами COX-2 для профилактики и лечения РМЖ [36].

Особый интерес представляют белки семейства 14-3-3β, γ, ζ, δ, которые являются важными регуляторами апоптоза, клеточного цикла и сигнальной трансдукции [37]. Протеин 14-3-3β является важным компонентом сигнальных путей эпидермального фактора роста (ЭФР), PI3K (phosphatidylinositol-3-kinases) и выполняет роль негативного регулятора p53, вовлечен в патогенез РМЖ. Белок 14-3-3β является компонентом Wnt (название произошло от комбинации генов Wg (wingless) и Int) сигнального пути, который играет ключевую роль в развитии РМЖ. Сигнальный путь Wnt/β-катенина инициируется Wnt-лигандами,

что приводит к накоплению цитозольного β-катенина. Накопленный β-катенин перемещается в ядро и активирует транскрипцию генов-мишеней Wnt. Белок 14-3-3β функционирует в ядре, где он взаимодействует с c-Jun, β-катенином и регулирует Wnt-транскрипцию гена-мишени. Изменение экспрессии белка 14-3-3β часто обнаруживается в клетках опухоли. Белок 14-3-3β избыточно экспрессируется при РМЖ, предстательной железы, немелкоклеточном раке легкого, мезотелиоме плевры, что коррелирует с активацией сигнального пути Wnt/β-катенина [38]. Группа протеинов 14-3-3β, θ способна модулировать различные биологические процессы через белок — белковые взаимодействия. Протеины 14-3-3β, ζ, ε, θ взаимодействуют с β-катенином и могут позитивно или негативно регулировать Wnt-сигнальный путь в клетке. Белки 14-3-3β, θ способны индуцировать через Wnt/β-катенин сигнальный путь экспрессию COX-2, тем самым активизируя биосинтез PGE₂ в клетке. Как видно из табл. 1, в линиях BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии 14-3-3β в 8 и 9 раз, а уровень 14-3-3θ более чем в 4 раза был выше, чем в линии MCF-7.

Обнаружено что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и селективные ингибиторы COX-2 способны индуцировать апоптоз раковых клеток через несколько сигнальных путей. Существует доказательство того, что они вызывают апоптоз за счет ингибирования биосинтеза простагландина (PGI₂), который подавляет апоптоз путем активации белков и генов мишеней. Белок 14-3-3ε является анти-апоптотическим белком, так как индуцирует биосинтез PGI₂ в неопластических клетках. Ингибиторы COX-2 подавляют экспрессию белка 14-3-3ε. Снижение экспрессии 14-3-3ε приводит к индуцированному апоптозу и повышает чувствительность опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам [39]. В нашей работе мы показали, что в линиях BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии 14-3-3ε был более чем в 2 раза выше, чем в линии MCF-7.

Протеин 14-3-3ζ регулирует механизмы клеточной адгезии, блокирует апоптоз [40] неопластических клеток и связан с регуляцией эпителиально-мезенхимального перехода [41]. Обнаружено, что уровень экспрессии этого белка возрастает при РМЖ [42]. Гиперэкспрессия 14-3-3ζ связана с высоким риском рецидива рака у оперированных больных РМЖ. Протеин 14-3-3ζ является важным узлом в сети митогенных сигналов и способствует росту злокачественной опухоли МЖ [43]. Выявлено, что в линиях BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии 14-3-3ζ был более чем в 2 раза выше, чем в линии MCF-7.

Протеин 14-3-3γ участвует в регуляции клеточного цикла и механизмов активации апоптоза [44] и является негативным регулятором p53. Экспериментально доказано, что уровень экспрессии белка 14-3-3γ досто-

Таблица 2. Белки, ассоциированные с COX-2, экспрессия которых снижена в опухолевых клетках BT-474 и ZR-75-1 в сравнении с MCF-7

№	Индекс гена	Название белка	MCF-7	BT-474	ZR-75-1
1	ANXA1	ANXA1 annexin A1	1	0,1	0,1
2	HPGD	15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase [NAD ⁺]	1	0,4	0,2
3	KRT19	keratin 19	1	0,8	0,1
4	KRT18	cytokeratin 18	1	0,5	0,2
5	PTGDR	prostaglandin D ₂ receptor	1	0,6	0,1

верно возрастает при РМЖ [45]. Этот протеин является онкогеном и регулирует активацию MAPK и PI3K сигнальных путей, играющих важную роль в 14-3-3γ опосредованной индукции опухолевых клеток [46]. Таким образом, протеин 14-3-3γ можно рассматривать в качестве потенциальной мишени для будущей терапии рака. Из табл. 1 видно, что в линиях BT-474 и ZR-75-1 уровень экспрессии 14-3-3γ был более чем в 2 раза выше, чем в линии MCF-7.

В работе обнаружено снижение уровня экспрессии ряда белков в клетках с высоким потенциалом к метастазированию линий BT-474 и ZR-75-1 в сравнении с НМ линией MCF-7 (табл. 2), из этой группы идентифицированы протеины, регулирующие экспрессию COX-2, биосинтез и катаболизм PGE₂: PGDR2, ANXA1, 15-PGDH.

Рецептор простагландина D₂ (PGDR2) увеличивает активность аденилатциклазы, является негативным регулятором метастатической активности клеток РМЖ. В свою очередь, снижение уровня PGD₂ в неопластических клетках приводит к прогрессии опухолевого процесса, активации ангиогенеза и сопровождается аномальным ростом сосудов. Дефицит PGD₂ усиливает проницаемость сосудов для различных ростовых факторов, COX-2 и PGE₂, а повышение уровня PGD₂ тормозит метастатическую активность и ангиогенный потенциал опухоли. PGD₂ действует через PGDR2 он ингибирует TGF-β1 индуцированный эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) клеток [47]. Простагландины PGD₂ и PGDR2 являются негативными регуляторами метастазирования и опухолевой прогрессии и могут служить мишенями для направленной терапии РМЖ [48].

Фермент 15-PGDH является антагонистом COX-2, супрессором опухолевого роста и может модулировать эстрогензависимый сигнальный путь. Низкая экспрессия фермента 15-PGDH сопровождается повышением уровня COX-2, активацией ЭМП и усилением инвазивных свойств опухоли [49]. Обнаружена четкая корреляция низкой активности 15-PGDH с неблагоприятным прогнозом РМЖ [50]. Фермент 15-PGDH также влияет на чувствительность опухолевых клеток

к химиотерапевтическим препаратам. N. Wakimoto et al. [51] показали, что ингибиторы 15-PGDH вызывают ослабление противоопухолевого антипролиферативного эффекта НПВП. Противоопухолевый эффект индукторов 15-PGDH в эксперименте возрастал при одновременном их применении с препаратом авастин, ингибитором ангиогенеза. Химиотерапевтическая активность, вызываемая целекоксибом, зависит от 15-PGDH. Обнаружено, что снижение уровня экспрессии 15-PGDH придает устойчивость опухолевым клеткам к селективным ингибиторам COX-2. Фермент 15-PGDH известен как эндогенный COX-2 антагонист. Пониженная экспрессия 15-PGDH наблюдалась в различных тканях РМЖ и одновременно сопровождалась гиперэкспрессией COX-2 [52]. Экспрессия 15-PGDH обратно коррелирует с активностью COX-2 и метастазированием РМЖ в лимфатические узлы. Известно, что ИЛ-1β, TNF-α, форболовый эфир, индукторы COX-2, значительно подавляют экспрессию 15-PGDH. Интерлейкин-10 (ИЛ-10) стимулирует биосинтез 15-PGDH и является антагонистом ИЛ-1β и TNF-α. Таким образом, существует реципрокное взаимодействие между COX-2 и 15-PGDH. Предполагается, что индукторы COX-2 могут снижать экспрессию 15-PGDH, а концентрация фермента COX-2 регулирует величину этого эффекта. Z. Liu et al. [53] обнаружили, что при подавлении гена COX-2 (51,72%), как следствие, увеличивалась экспрессия фермента 15-PGDH (128,57%). В эксперименте, когда ИЛ-1β индуцировал образование COX-2 в клетках, но при этом блокировался ген COX-2, уровень экспрессии 15-PGDH спонтанно возрастал. В этом же исследовании обнаружено, что подавление экспрессии 15-PGDH увеличивает биосинтез COX-2 в опухолевых клетках после индукции их ИЛ-1β, но не влияет на образование COX-1. Фермент 15-PGDH является перспективным прогностическим маркером и новой мишенью для направленной терапии РМЖ [53].

Протеин аннексин А1 (также известный как липокортин) кодируется геном ANXA1, который индуцируется глюкокортикоидами и участвует в реализации противовоспалительного эффекта этих препаратов.

Ген *ANXA1* дифференциально-экспрессирован в клетках РМЖ и является регулятором ЭМП индуцированного TGF- β . Аннексин А1 связан с регуляцией прогрессии, инвазии и метастазирования опухолевых клеток РМЖ [54]. Аннексин А1 ингибирует образование фосфолипазы A_2 . Фосфолипаза A_2 необходима для биосинтеза мощных медиаторов воспаления PGs и лейкотриенов, таким образом аннексин А1 обладает потенциальной противовоспалительной активностью. Ген *ANXA1* ингибирует деятельность ряда воспалительных ферментов синтазы окиси азота (iNOS) и COX-2 [55, 56]. Ингибирование экспрессии iNOS вызвано индукцией выработки ИЛ-10 в макрофагах. Ген *ANXA1* оказывает тормозящее действие на нейтрофилы и моноциты миграции при воспалении. Таким образом, *ANXA1* – регулятор противовоспалительной сигнализации и является антагонистом COX-2. Белок аннексин А1 индуцирует действие НПВП и других противовоспалительных средств, подавляет NF- κ B сигнальный путь и блокирует пролиферацию раковых клеток, индуцируя апоптоз. Протеин аннексин А1 подавляет

активацию NF- κ B сигнального пути, связываясь с p65-субъединицей. Белок аннексин А1 является перспективным прогностическим маркером и новой мишенью для направленной терапии РМЖ.

Заключение

В данной работе картирован протеом лизатов опухолевых клеток МЖ линий MCF-7, BT-474, ZR-75-1, выявлены белки, ассоциированные с каскадом COX-2, биосинтезом и катаболизмом PGE₂. Проведен сравнительный анализ уровней экспрессии протеинов данной группы в клетках линий MCF-7, BT-474, ZR-75-1. Обнаружена связь ряда выявленных белков с метастазированием РМЖ.

Среди идентифицированных белков практический интерес представляют: ферментный комплекс FAS, группа рецепторов простагландинов E₂, D₂, PGES, 15-PGDH, LTA₄G, STAT1, Hsp90, p23, STIP1, Hsp27, ANXA1, TRAP1, 14-3-3 β , ζ , ϵ , θ , которые могут рассматриваться в качестве потенциальных молекулярных мишеней для направленной терапии РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

- Parkin D.M., Ferlay J., Curado M.P. et al. Fifty years of cancer incidence: C15 I-IX. *Int J Cancer* 2010;127(12):2918–27.
- Schedin P., Borges V. Breaking down barriers: the importance of the stromal microenvironment in acquiring invasiveness in young women's breast cancer. *Breast Cancer Research* 2009;11(2):102.
- Cebola I., Peinado M.A. Epigenetic deregulation of the COX pathway in cancer. *Prog Lipid Res* 2012;51(4):301–13.
- Шевченко В.Е. Современные масс-спектрометрические методы в ранней диагностике рака. Масс-спектрометрия 2004;1(2):103–26.
- Шевченко В.Е., Арноцкая Н.Е., Трифонова О.П. и др. Профилирование низкомолекулярного протеома плазмы крови для обнаружения потенциальных маркеров рака легкого. Масс-спектрометрия 2007;4(4):245–54.
- Pyatnitskiy M.A., Arnotskaya N.E., Akhmedov B.B. et al. Identification of differential signs of squamous cell lung carcinoma by means of the mass spectrometry profiling of blood plasma. *J Analyt Chem* 2011;66(14):1369–75.
- Kang U.B., Ahn Y., Lee J.W. et al. Differential profiling of breast cancer plasma proteome by isotope-coded affinity tagging method reveals biotinidase as a breast cancer biomarker. *BMC Cancer* 2010;10:114.
- Sarvaiya H.A., Yoon J.H., Lazar I.M. et al. Proteome profile of the MCF7 cancer cell line: a mass spectrometric evaluation. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006;20(20):3039–55.
- Шевченко В.Е., Ковалев С.В., Юрченко В.А. и др. Картирование протеома плазмы крови человека в норме и при светлоклеточном раке почки. Онкоурология 2011;3:65–69.
- Шевченко В.Е., Арноцкая Н.Е., Таипов М.А. и др. Масс-спектрометрическое профилирование низкомолекулярного протеома плазмы крови для обнаружения потенциальных маркеров рака молочной железы. Вестн РОНЦ 2011;22(3):27–33.
- Shevchenko V.E., Arnotskaya N.E., Zaridze D.G. et al. Detection of lung cancer using plasma protein profiling by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Eur J Mass Spectrom* 2010;16(4):539–49.
- Шевченко В.Е., Макаров Д.Е., Ковалев С.В. и др. Идентификация протеомных маркеров метастазирования рака яичников. ОЖРС 2011;4:76–83.
- Шевченко В.Е., Таипов М.А., Ковалев С.В. и др. Картирование протеома лизата линии опухолевых клеток MCF-7 для идентификации потенциальных маркеров рака молочной железы. ОЖРС 2012;2:4–11.
- Kuk C., Kulasingam V., Diamandis E.P. et al. Mining the ovarian cancer ascites proteome for potential ovarian cancer biomarkers. *Mol Cell Proteomics* 2009;8(4):661–9.
- Alo P.L., Trombetta G. et al. Fatty acid synthase (FAS) predictive strength in poorly differentiated early breast carcinomas. *Tumori* 1999;85:35–40.
- Jin Q., Yuan L.X., Boulbes D. et al. Fatty acid synthase phosphorylation: a novel therapeutic target in HER2-overexpressing breast cancer cells. *Breast Cancer Research* 2010;12(6):96.
- Ishimura N., Amano Y., Sanchez-Siles A.A. et al. Fatty acid synthase expression in Barrett's esophagus: implications for carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45(8):665–72.
- Ogino S., Brahmandam M., Cantor M. et al. Distinct molecular features of colorectal carcinoma with signet ring cell component and colorectal carcinoma with mucinous component. *Modern Pathology* 2006;19:59–68.
- Xuan Y.T., Guo Y., Zhu Y. et al. Mechanism of cyclooxygenase-2 upregulation in late preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35(5):525–37.
- Doppler W., Marth C., Daxenbichler G. et al. Expression of STAT1 target genes and interferon gamma in human mammary carcinoma tissue. *Breast Cancer Research* 2005;7(2):4–5.
- Amoroso M.R., Matassa D.S., Laudiero G. et al. TRAP1 and the proteasome regulatory particle TBP7/Rpt3 interact in the endoplasmic reticulum and control cellular ubiquitination of specific mitochondrial proteins. *Cell Death & Differentiation* 2012;19:592–604.
- Houliston R.A., Keogh R.J., Sugden D. et al. Protease-activated receptors upregulate

- cyclooxygenase-2 expression in human endothelial cells. *Thromb Haemost* 2002; 88(2):321-8.
23. Frasier J., Weaver A.E., Pradhan M. et al. Synergistic up-regulation of prostaglandin E synthase expression in breast cancer cells by 17 beta-estradiol and proinflammatory cytokines. *Endocrinology* 2008;149(12):6272-9.
24. Lee J.J., Natsuizaka M., Ohashi S. et al. Hypoxia activates the cyclooxygenase-2-prostaglandin E synthase axis. *Carcinogenesis* 2010;31(3):427-34.
25. Simpson N.E., Lambert W.M., Watkins R. et al. High Levels of Hsp90 Cochaperone p23 Promote Tumor Progression and Poor Prognosis in Breast Cancer by Increasing Lymph Node Metastases and Drug Resistance. *Cancer Research* 2010;70(21):8446-56.
26. Tanioka T., Nakatani Y., Semmyo N. et al. Molecular Identification of Cytosolic Prostaglandin E2 Synthase That Is Functionally Coupled with Cyclooxygenase-1 in Immediate Prostaglandin E2 Biosynthesis. *J Biol Chem* 2000;275:32775-82.
27. Wood L.D., Parsons D.W., Jones S. et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007;318:1108-13.
28. Wang T.H., Chao A., Tsai C.L. et al. Stress-induced phosphoprotein 1 as a Secreted biomarker for human ovarian cancer promotes cancer cell proliferation. *Mol cell proteomics* 2010;9(9):1873-84.
29. Kang S.H., Kang K.W., Kim K.H. et al. Upregulated HSP27 in human breast cancer cells reduces Herceptin susceptibility by increasing Her2 protein stability. *BMC Cancer* 2008;8:286.
30. Wolf I., O'Kelly J., Rubinek T. et al. 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase Is a Tumor Suppressor of Human Breast Cancer. *Cancer Res* 2006;66:7818.
31. Timoshenko A.V., Xu G., Chakrabarti S. et al. Role of prostaglandin E2 receptors in migration of murine and human breast cancer cells. *Exp Cell Res* 2003;289(2):265-74.
32. Lai T.C., Chou H.C., Chen Y.W. et al. Secretomic and proteomic analysis of potential breast cancer markers by two-dimensional differential gel Electrophoresis. *J Proteome Res* 2010;9(3):1302-22.
33. Chen X., Wang S., Wu N. et al. Leukotriene A4 hydrolase as a target for cancer prevention and therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2004; 4(3):267-83.
34. Sun Z., Sood S., Li N. et al. Involvement of the 5-lipoxygenase/leukotriene A4 hydrolase pathway in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced oral carcinogenesis in hamster cheek pouch, and inhibition of carcinogenesis by its inhibitors. *Carcinogen* 2006;27(9):1902-8.
35. Ohd J.F., Wikstrom K., Sjolander A. Leukotrienes induce cell-survival signaling in intestinal epithelial cells. *Gastroenterol* 2000;119:1007-18.
36. Laronga C., Yang H.Y., Neal C., Lee M.H. Association of the Cyclin-dependent Kinases and 14-3-3 Sigma Negatively Regulates Cell Cycle Progression. *J Biological Chem* 2000; 275:23106-12.
37. O'Regan R.M., Gajdos C., Dardes R.C. et al. Effects of raloxifene after tamoxifen on breast and endometrial tumor growth in athymic mice. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(4):274-83.
38. Chen H., Liu L., Ma B. Protein kinase A-mediated 14-3-3 Association Impedes Human Dapper1 to Promote Dishevelled Degradation. *J Biol Chem* 2011;286: 14870-80.
39. Wu K.K., Liou J.Y. Cyclooxygenase inhibitors induce colon cancer cell apoptosis Via PPARdelta -> 14-3-3epsilon pathway. *Methods Mol Biol* 2009;512:295-307.
40. Niemantsverdriet M., Wagner K., Visser M. et al. Cellular functions of 14-3-3 dzeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character. *Oncogene* 2008;27:1315-9.
41. Lu J., Guo H., Treekitkammongkol W. et al. 14-3-3zeta Cooperates with ErbB2 to promote ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Cell* 2009;16(3):195-207.
42. Danes C.G., Wyszomierski S.L., Lu J. et al. 14-3-3 zeta down-regulates p53 in mammary epithelial cells and confers luminal filling. *Cancer Res* 2008;68(6):1760-7.
43. Neal C.L., Xu J., Li P. et al. Overexpression of 14-3-3 dzeta in cancer cells activates PI3K via binding the p85 regulatory subunit. *Oncogene* 2012;31:897-906.
44. Qi W., Liu X., Chen W. Overexpression of 14-3-3gamma causes polyploidization in H322 lung cancer cells. *Molecular Carcinogenesis* 2007;46(10):847-56.
45. Jin Y.H., Kim Y.J., Kim D.W. et al. Sirt2 interacts with 14-3-3 beta/gamma and down-regulates the activity of p53. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;368:690-5.
46. Radhakrishnan V.M., Martinez J.D. 14-3-3gamma induces oncogenic transformation by stimulating MAP kinase and PI3K signaling. *PLoS One* 2010;5(7):11433.
47. Zhang A., Dong Z., Yang T. Prostaglandin D2 inhibits TGF-beta 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in MDCK cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;291:1332-42.
48. Murata T., Lin M.I., Aritake K. et al. Role of prostaglandin D2 receptor DP as a suppressor of tumor hyperpermeability and angiogenesis *in vivo*. *PNAS* 2008;105(50):20009-14.
49. Wolf I., O'Kelly J., Rubinek T. et al. 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase Is a Tumor Suppressor of Human Breast Cancer. *Cancer Res* 2006;66:7818-23.
50. Lehtinen L., Vainio P., Wikman H. et al. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase associates with poor prognosis in breast cancer, induces epithelial-mesenchymal transition, and promotes cell migration in cultured breast cancer cells. *J Pathol* 2012;226(4): 674-86.
51. Wakimoto N., Wolf I., Yin D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs suppress glioma via 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. *Cancer Res* 2008; 68(17):6978-86.
52. Roberts H.R., Smartt H.J., Greenhough A. et al. Colon tumour cells increase PGE(2) by regulating COX-2 and 15-PGDH to promote survival during the micro environmental stress of glucose deprivation. *Carcinogenesis* 2011; 32(11):1741-7.
53. Liu Z., Wang X., Lu Y. et al. Expression of 15-PGDH is downregulated by COX-2 in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2008;29(6): 1219-27.
54. Na H.K., Park J.M., Lee H.G. et al. 15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase as a novel molecular target for cancer chemoprevention and therapy. *Biochem Pharmacol* 2011;82(10):1352-60.
55. Yom C.K., Han W., Kim S.W. et al. Clinical Significance of Annexin A1 Expression in Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2011;14(4):262-8.
56. Parente L., Solito E. Annexin 1: more than an anti-phospholipase protein. *Inflamm Res* 2004;53(4):125-32.

Возможности изучения субпопуляций интратуморальных лимфоцитов методом проточной цитометрии на материале кор-биопсии опухоли у больных раком молочной железы

Ф.А. Шамилов¹, Я.В. Вишневская², В.Ю. Сельчук¹, Е.М. Погодина²,
Д.И. Зернов², Н.В. Чхиквадзе², В.В. Тимошенко², Д.А. Рябчиков², Н.Н. Тупицын²

¹Кафедра онкологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Фархад Азерович Шамилов farhad8282@rambler.ru

Проведено исследование субпопуляций интратуморальных лимфоцитов, выделенных из материала кор-биопсии у больных раком молочной железы (РМЖ) ($n = 19$). Использован метод многопараметровой проточной цитометрии с двумя 4-цветными комбинациями антител: CD4/CD25/CD3/CD45 и CD8/CD56/CD3/CD45. Преобладающим типом лимфоцитов в опухолевой ткани были зрелые Т-клетки (CD3⁺) – 88,2%, далее следовали CD4⁺-лимфоциты (45,1%) и Т-цитотоксические (CD8⁺) клетки (40,4%). Среднее содержание NK-клеток и CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов было невысоким – 1,6% и 4,1% соответственно. Соотношение CD8/CD4 в 53% случаев было < 1. Пропорция CD8⁺ клеток была более высокой в случаях умеренной и выраженной инфильтрации опухоли CD45⁺⁺-лимфоцитами ($p = 0,007$).

Ключевые слова: рак молочной железы, субпопуляции интратуморальных лимфоцитов, кор-биопсия, проточная цитометрия

Possibilities of investigating intratumoral lymphocyte subpopulations by flow cytometry of tumor core biopsy specimens in patients with breast cancer

F.A. Shamilov¹, Ya.V. Vishnevskaya², V.Yu. Selchuk¹, E.M. Pogodina²,
D.I. Zernov², N.V. Chkhikvadze², V.V. Timoshenko², D.A. Ryabchikov², N.N. Tupitsyn²

¹Department of Oncology, Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Study of tumor-infiltrating lymphocyte subpopulations was performed in 19 patients with breast cancer (core biopsy material). Two probes were used in multiparameter flow cytometry: CD4/CD25/CD3/CD45 and CD8/CD56/CD3/CD45. Mean percentage of different cell types within lymphocytes (CD45⁺⁺ SSSC Low) was as follows: CD3 – 88.2%, CD4 – 45.1%, CD8 – 40.4%, NK (CD3-CD56⁺) – 1.6%, CD4⁺CD25⁺ – 4.1%. Ratio CD8/CD4 was less than 1 in 53% of cases. In cases of prominent and moderate CD45 infiltration percentage of CD8⁺ lymphocytes was significantly higher than in cases with low infiltration, $p = 0.007$.

Key words: breast cancer, subpopulations of tumor-infiltrating lymphocytes, core-biopsy, flow cytometry

Субпопуляционный состав интратуморальных лимфоцитов у больных раком молочной железы (РМЖ) имеет важное клиническое значение. При операбельном раке на основании этих данных возможно выделение групп пациенток с благоприятным и неблагоприятным прогнозом [1, 2, 4–6].

Это может являться основанием для расширения показаний для иммунологических исследований, их проведения на этапе диагностики по материалу кор-биопсии, так же, как это делается для морфологической верификации диагноза, определения рецепторов эстрогенов и прогестерона, экспрессии HER2 и пролиферативного индекса Ki-67.

Роль изучения интратуморальных лимфоцитов при РМЖ была подтверждена иммуногистохимией и проточной цитометрией на материале хирургически уда-

ленной опухоли [1–6]. Исследования кор-биопсии не нашли широкого применения, так как считается, что материала, получаемого при кор-биопсии, недостаточно для иммунологического анализа. Вместе с тем, именно данные, получаемые при кор-биопсии, могли бы быть использованы для планирования и проведения лечебных мероприятий (иммунотерапия, химиотерапия (ХТ)) в неоадьювантном режиме у больных с неблагоприятным прогнозом.

В работе Н.А. Субботиной и соавт. [3] показано, что иммуногистохимический анализ материала кор-биопсии с использованием люминесцентной микроскопии позволяет в полной мере охарактеризовать субпопуляционный состав интратуморальных лимфоцитов. Иммуногистохимическая оценка позволяет оценить уровни интратуморальных лимфоцитов лишь

полуколичественно, что является менее точным при оценке динамики изменений после проведенного лечения.

Метод многопараметровой проточной цитометрии дает возможность оценить экспрессию целого ряда маркеров на уровне одной клетки, что открывает перспективы исследований даже при получении очень маленьких образцов опухолевой ткани.

Целью настоящей работы явилась оценка возможности изучения субпопуляционного состава интраутеральных лимфоцитов у больных РМЖ на материале кор-биопсии.

Материалы и методы

Исследование проведено среди больных операбельным РМЖ, у которых в процессе комплексного обследования с целью верификации диагноза проводилась кор-биопсия опухолевой ткани ($n = 19$). Диагноз РМЖ во всех случаях был подтвержден морфологически.

Для иммунологических исследований клетки опухоли дезагрегировали с использованием скальпеля и иглы, в ряде случаев применяли аппарат «Medimashin» (Becton Dickinson, США), специально разработанный для выделения лимфоцитов из опухолевой ткани.

Окраску клеток проводили методом прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител, меченых флуорохромами. Количество проб, изучаемых иммунологически, было сведено до 2, учитывая крайне малое количество материала кор-биопсии:

- 1) CD4-FITC/CD25-PE/CD3-ECD/CD45-PE. Cy5;
- 2) CD8/FITC/CD56-PE/CD3-ECD/CD45-PE. Cy5.

Эти комбинации антител позволяли оценить общий уровень инфильтрации опухоли лимфоцитами, пропорцию Т-клеток среди лимфоцитов, субпопуляции CD4- и CD8-клеток, активационные маркеры (CD25) и, в частности, CD4⁺CD25⁺ Т-регуляторные клетки, TNK-лимфоциты (CD3⁺CD56⁺) и естественные киллеры (CD3⁻CD56⁺).

Сбор клеток проводили на проточном цитометре EPICS XL MCL, общее количество набираемых событий – от 75 000 до 500 000.

Анализ цитометрических данных проводили с использованием программ MDI или FCS (версия 3). При статистической обработке данных использовали программу SPSS.

Результаты и обсуждение

В большинстве случаев полученного материала кор-биопсии хватало для окраски обеих проб. Уровень лимфоидной инфильтрации опухолевой ткани колебался от незначительного до выраженного. На рис. 1 представлена умеренная лимфоидная инфильтрация ткани РМЖ лимфоцитами. Анализ субпопуляций лимфоцитов проводили в гейте R1.

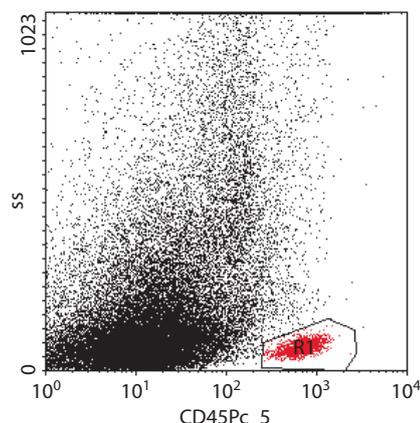


Рис. 1. Умеренная инфильтрация РМЖ лимфоцитами (клетками с яркой экспрессией CD45/ось X и низкими уровнями бокового светорассеяния SSC/ось Y). В представленном случае общее количество накопленных при цитометрии событий – 75 453, из них лимфоцитов (CD45⁺SSCLow) – 1216 (1,61%)

Количественная характеристика субпопуляций лимфоцитов по материалу кор-биопсии представлена в табл. 1.

В материале кор-биопсии больных РМЖ преобладали зрелые Т-клетки (CD3⁺), количество которых достигало 95% от числа лимфоцитов, в среднем $88,2 \pm 1,6\%$. Количество CD4-лимфоцитов незначительно преобладало над количеством цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺) – в среднем 45,1% и 40,4% соответственно. Соотношение CD8/CD4 в целом по группе составило 0,96. Уровень клеток естественных киллеров (CD45⁺CD3⁻CD56⁺) был, как правило, незначительным и не превышал 4,12%. Т-регулятор-

Таблица 1. Субпопуляции лимфоцитов ткани РМЖ (кор-биопсийный материал)

Субпопуляция (CD)	Описательные статистики				
	n	% клеток			
		min	max	среднее	стандартная ошибка среднего
CD3	18	72,90	95,0	88,0578	1,58944
CD8	17	25,38	57,38	40,3612	2,15794
CD4	18	24,49	60,82	45,1067	2,36914
CD8/CD4	17	0,43	1,43	0,9565	0,07670
CD4 ⁺ CD25 ⁺	14	0,58	9,13	4,0943	0,77425
CD3 ⁺ CD56 ⁺	17	0,59	28,00	4,4676	1,56628
CD3 ⁻ CD56 ⁺	17	0,00	4,12	1,5929	0,34319
% CD45 ⁺ SSCLow	19	0,10	9,54	2,1121	0,67986

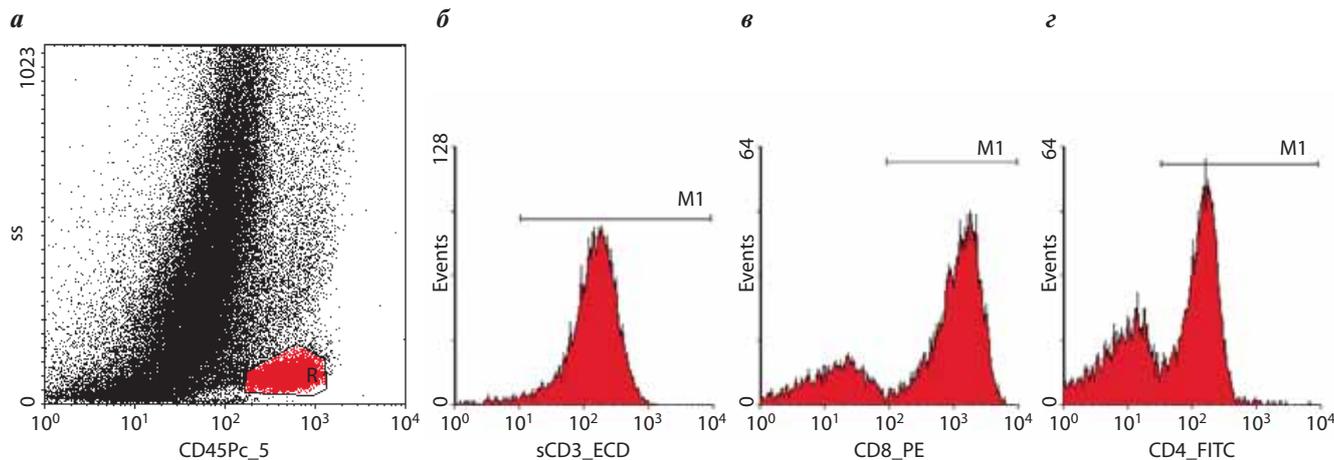


Рис. 2. Выраженная инфильтрация опухоли CD8-лимфоцитами, соотношение CD8/CD4 = 1,19: а – уровень общей лимфоцитарной инфильтрации очень высокий, в гейте R1 – 9,2% клеток от общего числа событий (158 533); б – большинство лимфоцитов представлены зрелыми Т-клетками (91%); в – среди tumor-инфильтрирующих лимфоцитов преобладают CD8⁺-клетки (51%); з – содержание CD4⁺-лимфоцитов – 43%

ные клетки находились в диапазоне от 0,58 до 9,13%, в среднем – 4,1 ± 0,8%.

Эти данные подтверждают результаты предшествующих исследований относительно главенствующей роли Т-лимфоцитарного звена иммунитета в инфильтрации опухолевой ткани РМЖ [1–4]. Впервые количественно подтверждено, что среди tumor-инфильтрирующих лимфоцитов CD4-клетки (44,1%) преобладают над цитотоксическими CD8⁺-лимфоцитами (40,4%), и соотношение CD8/CD4 не достигает единицы (0,96). Учитывая тот факт, что преобладание CD4-клеток является фактором неблагоприятного прогноза [5, 6], можно считать обоснованным рассмотрение возможности разработки методов повышения уровней CD8-лимфоцитов и соотношения CD8/CD4 в опухолевой ткани больных РМЖ.

Этот вопрос необходимо рассматривать индивидуально, учитывая особенности субпопуляционного со-

става лимфоцитов в ткани кор-биопсии РМЖ. Действительно, у 9 из 15 пациенток, у которых было изучено соотношение CD8/CD4 в опухолевой ткани, значение индекса составляло < 1 (min 0,4), однако в 8 случаях Т-цитотоксические лимфоциты преобладали – от 1,14 до 1,4. Пример высокого содержания CD8-лимфоцитов представлен на рис. 2.

Содержание ТНК-клеток и естественных киллеров было, как правило, невысоким. На рис. 3 представлены эти субпопуляции интратуморальных лимфоцитов.

Важное значение в исследованиях противоопухолевого иммунитета имеет анализ Т-регуляторных клеток – субпопуляции CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов, способной подавлять иммунный ответ на опухолевые антигены. Пример выраженной пропорции CD4⁺CD25⁺ интратуморальных лимфоцитов в материале кор-биопсии РМЖ представлен на рис. 4.

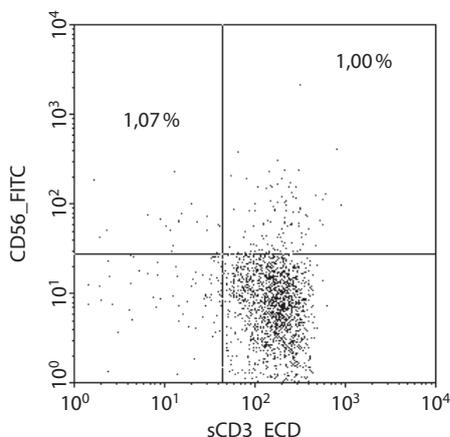


Рис. 3. Субпопуляции ТНК-клеток и естественных киллеров в ткани РМЖ (материал кор-биопсии). Анализ в гейте CD45⁺/SSC^{Low} лимфоцитов (выделение гейта см. на рис. 1). Отчетливо видны субпопуляция ТНК-клеток (CD56⁺CD3⁺) – 1,0% и субпопуляция естественных киллеров (CD56⁺CD3⁻) – 1,07%

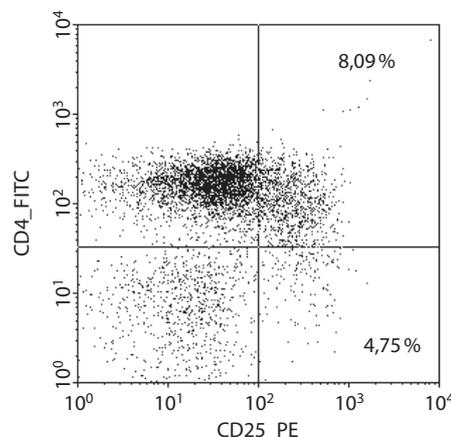


Рис. 4. Экспрессия CD25 на CD4⁺ Т-лимфоцитах и на CD4-негативных Т-клетках. Анализ в гейте CD45⁺/SSC^{Low} CD3-позитивных лимфоцитов. Количество CD3⁺CD4⁺CD25⁺-лимфоцитов – 8,09%

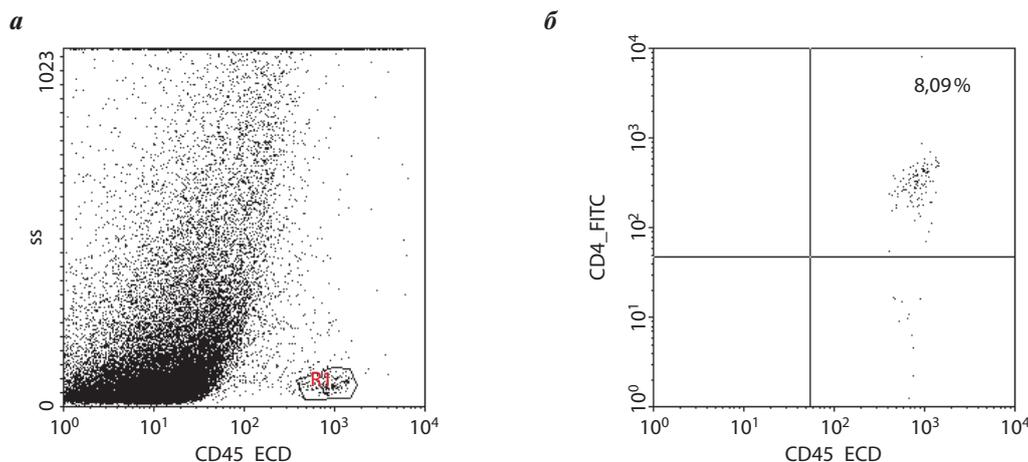


Рис. 5. Низкое содержание опухолеинфильтрирующих лейкоцитов в материале кор-биопсии РМЖ (а), существенное преобладание $CD4^+$ -лимфоцитов (б). Содержание клеток в гейте лимфоцитов составило всего 0,34% от общего числа событий. Более 90% из них представлены Т-клетками ($CD3^+$), из которых 68% – $CD4^+$ -клетки, соотношение $CD8/CD4 \approx 0,5$

Как видно на рис. 4, уровни экспрессии CD25 на $CD4^+$ Т-клетках примерно такие же, как и на $CD4^-$ негативных Т-клетках, что не позволяет отнести их

однозначно к регуляторным Т-клеткам. Подобный фенотип более характерен для активированных $CD4^+$ -лимфоцитов (активированных Т-хелперов).

Таблица 2. Процентное содержание субпопуляций клеток в пределах интратуморальных $CD45^{+}$ -лимфоцитов в зависимости от общего уровня лимфоидной инфильтрации опухолевой ткани (материал кор-биопсии)

Популяция клеток (CD)	Уровень инфильтрации	n	Средний процент	Стандартная ошибка среднего	p
CD3	0,00*	7	86,8729	6,63905	0,57
	1,00	11	88,8118	7,01793	
CD8	0,00	6	32,9833	2,68878	0,007
	1,00	11	44,3855	8,51905	
CD4	0,00	7	43,8943	12,71022	0,7
	1,00	11	45,8782	8,55217	
CD8/CD4	0,00	6	0,8500	0,33009	0,32
	1,00	11	1,0145	0,30826	
$CD4^+CD25^+$	0,00	5	5,2640	2,93215	0,28
	1,00	9	3,4444	2,82996	
$CD3^+CD56^+$	0,00	6	8,6467	9,93105	0,045
	1,00	11	2,1882	1,10516	
$CD3^-CD56^+$	0,00	6	1,7150	1,70007	0,81
	1,00	11	1,5264	1,32085	

*0 – низкие уровни инфильтрации, 1 – умеренная и высокая инфильтрация.

Наибольший интерес представляют случаи РМЖ, которые на основании субпопуляционного состава интратуморальных лимфоцитов могут быть расценены как прогностически неблагоприятные. Подобное наблюдение с минимальной инфильтрацией опухоли лимфоцитами и низким содержанием Т-цитотоксических ($CD8^+$) клеток представлено на рис. 5.

Согласно современным представлениям, больные с выраженным преобладанием $CD4^+$ -лимфоцитов в опухолевой ткани характеризуются неблагоприятным прогнозом [5, 6]. Отбор этих случаев на этапе диагностики (кор-биопсии) позволяет планировать лечебные мероприятия, например, иммунотерапевтические в неoadъювантном режиме.

Таким образом, материала кор-биопсии в большинстве случаев достаточно для оценки субпопуляционного состава интратуморальных лимфоцитов. Для минимизации количества необходимого для исследования материала необходимо использовать многопараметровую (4-цветную) проточную цитометрию, позволяющую количественно оценить как уровни инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами, так и субпопуляции наиболее значимых эффекторных клеток противоопухолевого иммунитета: зрелые Т-лимфоциты, Т-хелперы, активированные Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, Т-цитотоксические лимфоциты, НКТ-клетки и НК-клетки.

На представленном нами материале уровни инфильтрации РМЖ лимфоцитами можно разделить на низкие ($< 0,5\%$ лимфоцитов от общего числа событий) – 7 из 19 больных (36,8%), умеренные (0,5–2%) – 8/19 (42,1%) и высокие ($> 2\%$) – 4/19 (21,1%). Преобладают случаи с низкой и умеренной лимфоидной инфильтрацией (79%).

В составе интратуморальных лимфоцитов РМЖ до 95 % составляют зрелые Т-клетки (CD3⁺). Их субпопуляционный состав характеризуется преобладанием Т-хелперов (CD4⁺) над Т-цитотоксическими лимфоцитами (CD8⁺), соотношение CD8/CD4 < 1 – 53 % случаев, > 1 – 47 % случаев.

При сравнении группы больных с низкими и очень низкими уровнями лимфоидной инфильтрации РМЖ с группой больных, у которых наблюдается умеренная и выраженная инфильтрация, получены интересные данные (табл. 2).

Из числа проанализированных субпопуляций интратуморальных лимфоцитов только Т-цитотоксические (CD8⁺) клетки имели взаимосвязь с общим уровнем лимфоидной инфильтрации. При умеренной и высокой инфильтрации процентное содержание Т-цитотоксических клеток было достоверно более высоким: 44,4 % и 33 %, $p = 0,007$ (см. табл. 2). Это позволяет предположить, что именно CD8⁺-лимфоциты во многом определяют общий уровень лимфоидной инфильтрации РМЖ. Подобное заключение о существовании положительной взаимосвязи между общим

уровнем лимфоидной инфильтрации РМЖ и уровнем инфильтрации Т-цитотоксическими (CD8⁺) лимфоцитами было сделано ранее с использованием полуколичественного иммуногистохимического метода [1, 2], а в нашей работе получило строго количественное подтверждение. Взаимоотношения общего уровня лимфоидной инфильтрации (CD45⁺⁺/SSC^{Low}) с процентом TNK-клеток были иными: более высокое содержание TNK-клеток отмечено при низкой лимфоидной инфильтрации опухоли.

Заключение

Представленные результаты свидетельствуют о возможности количественного исследования субпопуляционного состава интратуморальных лимфоцитов РМЖ на материале кор-биопсии. Эти данные могут быть использованы для разработки протоколов иммунокоррекции в прогностически неблагоприятных группах. Разумеется, дальнейшие исследования необходимо проводить с учетом иммунофенотипических особенностей опухоли, в частности, молекул рецепторов, опосредующих взаимодействия с клетками иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е.В. Роль иммунофенотипирования опухолевых клеток в диагностике и прогнозе рака молочной железы. Иммунология гемопоеза 2009;6(1):8–51.
2. Артамонова Е.В., Огнерубов Н.А., Тупицын Н.Н., Лятегин В.П. Рак молочной железы: иммунологические факторы прогноза. Издательство Воронежского государственного университета, 2005. 240 с.
3. Субботина А.А., Лятегин В.П., Тупицын Н.Н., Ермилова В.Д., Высоцкая И.В. Роль иммунофенотипирования рака молочной железы в процессе неoadьювантной химиотерапии. Иммунология гемопоеза 2009;6(1):52–78.
4. Тупицын Н.Н. Иммунофенотип рака молочной железы. Рак молочной железы. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: ПАМН, 2005. С. 174–97.
5. DeNardo D.G., Drennan D.J., Rexhepaj E. et al. Leucocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy. Cancer Discovery 2011;1(1):54–67.
6. Ruffel B., Au A., Rugo H.S. et al. Leucocyte composition of human breast cancer. PNAS 2012;109(8):2796–801.

Диагностика злокачественных опухолей женской молочной железы методом трансмиссионной оптической томографии

И.В. Пьянов

ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский университет МИЭТ», Москва

Контакты: Иван Владимирович Пьянов ivan-pyanov@yandex.ru

Представлен обзор литературных источников, посвященных диагностическим системам для выявления онкологических заболеваний молочной железы методом оптической томографии. Обоснована актуальность метода трансмиссионной оптической томографии и его преимущества перед существующими методами медицинской диагностики онкологических заболеваний. Рассмотрены томографические системы, используемые для диагностики рака молочной железы. Выделены основные преимущества и недостатки томографических систем, использующих различные типы излучения. Результаты работы могут найти применение при разработке средств для трансмиссионной оптической томографии.

Ключевые слова: трансмиссионная оптическая томография, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, маммография, ультразвуковое исследование, молочная железа, коэффициент поглощения, коэффициент рассеяния

Diagnosis of malignant tumors of female breast cancer by transmission optical tomography

I. V. Pyanov

National Research University of Electronic Technology, Moscow

A review of the literature on diagnostic systems for the detection of breast cancer by optical tomography was presented. The actuality of the method of transmission of optical tomography and its advantages over existing methods of medical diagnosis of cancer have been substantiated. We have analyzed tomographic systems used for the diagnosis of breast cancer. The basic advantages and disadvantages of tomographic systems using various types of radiation have been indicated. The results of review can be used in the development of technique for optical transmission tomography.

Key words: transmission optical tomography, X-ray computed tomography, magnetic resonance imaging, mammography, ultrasonography, mammary gland, absorption coefficient, scattering coefficient

Введение

На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) остается доминирующим онкологическим заболеванием экономически развитых стран мира и занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения Российской Федерации. Доказано, что смертность от РМЖ может быть уменьшена путем раннего обнаружения болезни и назначения соответствующего лечения. Диагностика РМЖ на ранних стадиях — актуальная задача современного здравоохранения в связи с ростом числа онкологических больных и низким уровнем выявляемости заболевания.

В настоящее время существует ряд диагностических методов, позволяющих выявить патологии молочной железы (МЖ).

Наиболее распространенным методом диагностики МЖ является рентгеновская маммография, которая применяется для обследования женщин старше 35–40 лет. Однако маммография не лишена некоторых недостатков, главный из которых — сдавливание (ком-

прессия) МЖ, иногда вызывает значительный дискомфорт у пациенток.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) используется для обследования более молодых женщин, у которых ткани желез более плотные, а следовательно, рентгеновская маммография в этом случае не только менее эффективна, но и более травматична вследствие использования ионизирующего излучения, дающего дозовую нагрузку на организм. Информативность УЗИ снижается с возрастом, но для женщин моложе 35 лет она является высокодостоверным методом обследования. Другие диагностические методы — рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) — играют существенную роль в обнаружении опухолей и других новообразований МЖ. Томографические исследования МЖ являются высокоточными диагностическими методами, прочно вошедшими в клиническую практику, однако радиационное воздействие, которому подвергается организм пациента во время проведения КТ, является потенциально опасным.

Альтернативой этим методам является активно развивающаяся в последние 15–20 лет трансмиссионная оптическая томография (ТОТ) – вид томографии, использующий для визуализации оптическое (лазерное) излучение, преимущественно инфракрасного, а также видимого диапазонов [1–5]. ТОТ имеет несколько основных преимуществ перед вышеназванными методами диагностики МЖ, главным из которых является использование безопасных для пациентки и врача доз неионизирующего излучения. Кроме этого, в ТОТ не требуется применение болезненной компрессии МЖ. Отсутствие дозовой нагрузки позволяет проводить многократные обследования в течение непродолжительного интервала времени, а одновременное восстановление двух оптических характеристик МЖ (коэффициента поглощения и коэффициента рассеяния) способствует повышению информативности метода. Кроме того, стоимость оборудования и подготовки помещения для оптической томографии существенно дешевле КТ или МРТ.

Помимо диагностики МЖ [6–8], перспективными целями для медицинской диагностики средствами оптической томографии в настоящее время являются мозг новорожденного (неонатальный мозг) [9–10] и верхние конечности (кисть руки и предплечье) [11–12].

В ТОТ для оптической визуализации биологической ткани, в частности ткани МЖ, необходимо использовать излучение, наименее ослабляющееся в ней. Этому условию удовлетворяет излучение ближнего инфракрасного диапазона (0,6–1,1 мкм), которое может достаточно глубоко проникать в биоткань, так как основные ее компоненты – оксигемоглобин, дезоксигемоглобин, липиды и вода – менее всего поглощают излучение в этом диапазоне длин волн.

Цель

В данной статье приводится обзор литературных источников, посвященных диагностическим системам для выявления онкологических заболеваний МЖ методом оптической томографии. **Цель работы** – показать возможность применения ТОТ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В настоящее время существует ряд прототипов оптических томографов, использующихся для исследования *in vivo* МЖ. Эти системы можно разделить на 3 группы в зависимости от типа используемого излучения: непрерывного (ТОТ для непрерывного излучения), частотно-модулированного (ТОТ в частотной области) или импульсного (ТОТ во временной области). Некоторые из них проходят стадию клинических испытаний или уже разрешены для применения в клинической практике. Прогнозируется, что в случае получения официального разрешения на применение систем ТОТ для исследования МЖ, в медицинской практике объем продаж таких томографических систем будет составлять несколько тысяч устройств в год, а их стоимость будет сопоставима со стоимостью пленочных рентгеновских маммографов.

Применение непрерывного излучения для оптического исследования методом ТОТ МЖ *in vivo* является перспективным направлением. В конце 1990-х годов разработана система для ТОТ под названием Optical mammo prototype system (OMPS) велась в компании Philips medical systems (Нидерланды) [13]. Внешне система OMPS состояла из 2 частей: процедурного стола с углублением для МЖ пациентки и компьютера для управления системой и представления результатов исследования (рис. 1а). Во время процедуры пациентка ложилась на процедурный стол лицом вниз. Для улучшения оптического контакта с МЖ углубление заполнялось иммерсионной жидкостью [6, 14] (модельной средой), значения оптических характеристик которой соответствуют значениям биоткани МЖ. Такая конструкция позволяла минимизировать ошибки, возникающие при реконструкции из-за неточности позиционирования оптической сканирующей системы.

Вокруг углубления размещалась цилиндрическая сканирующая система (рис. 1б), работавшая на 3 длинах волн (658, 780, 870 нм). Она состояла из 255 оптоволоконных пар «источник – детектор», имела коническую форму и компактные размеры (верхний диаметр – 13 см, нижний диаметр – 8,5 см, высота – 10 см). Время сканирования на одной длине волны – около 2 мин.



Рис. 1. Оптический томограф OMPS: а, б – внешний вид; в – схематическое изображение сканирующей системы в разрезе



Рис. 2. А – внешний вид томографической системы; б – трехмерные оптические изображения МЖ, полученные с помощью системы STLM

В результате клинических испытаний система OMPS продемонстрировала слабые результаты ввиду того, что использование источников непрерывного излучения и предложенный алгоритм реконструкции не позволяли реконструировать одновременно коэффициенты рассеяния и поглощения.

Томографическая система STLM (Computed tomography for laser mammography) разрабатывалась американской фирмой IDSI с 1994 г. [15]. В настоящее время STLM проходит стадию клинических испытаний для получения разрешения на применение в США. Уже получено разрешение для продажи системы на международном рынке. Несколько приборов установлено в крупных клиниках Западной Европы и странах Ближнего Востока.

Во время процедуры МЖ помещается в углубление, вокруг которого размещается сканирующая система (рис. 2а). Сменные кольца диаметром до 20 см

непосредственно контактируют с поверхностью МЖ, что позволяет отказаться от использования иммерсионной жидкости и учесть конституциональные особенности пациентки.

Сканирующая система STLM позволяет получать трехмерные оптические изображения из набора двухмерных изображений, для чего предусмотрена возможность механического перемещения вдоль вертикальной оси. С помощью данной системы выполнено несколько тысяч оптических исследований МЖ. Примеры полученных томографических изображений МЖ представлены на рис. 2б.

При исследовании МЖ также дополнительно определяют концентрацию основных компонентов биоткани. Для этого используют несколько источников излучения с разными длинами волн. В этой связи существенный практический интерес представляет разработанная в NIRx medical technologies (США) [4] сов-

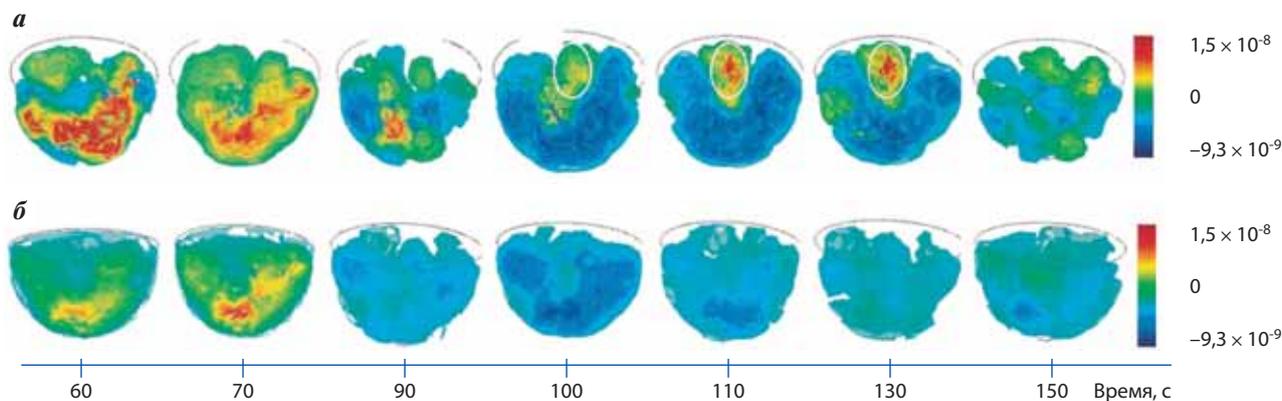


Рис. 3. Трехмерное пространственное распределение концентрации дезоксигемоглобина в зависимости от времени: а – поврежденная опухолью левая МЖ; б – здоровая правая

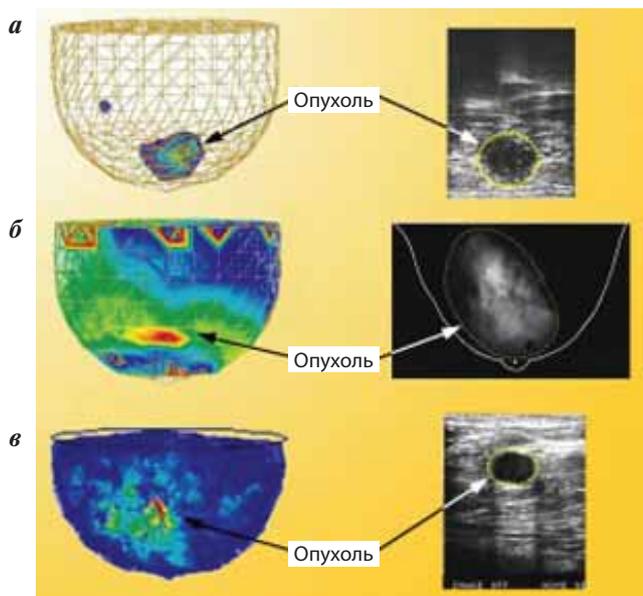


Рис. 4. Сравнение результатов обнаружения у разных пациенток опухолей женской МЖ (визуализация трехмерных пространственных распределений концентрации дезоксигемоглобина в зависимости от времени): а, в – ультразвуковое исследование; б – маммографическое

местно с исследователями из Downstate medical center (State University of New York) система для неинвазивных функциональных исследований Dynamic near-infrared optical tomography (DYNOT), являющаяся первой коммерческой системой для оптических исследований биологических тканей (в частности, женской МЖ) [16]. Система DYNOT позволяет проводить исследования на 1, 2 или 4 длинах волн, а также варьировать количество пар «источник – детектор».

Во время исследования с помощью DYNOT пациентка ложилась на процедурный стол, а ее МЖ помещались в 2 полусферические чаши с прикрепленными к ним оптоволоконными парами «источник – детектор». Объем и форма чаш могли трансформироваться для точного соответствия форме МЖ.

Система DYNOT позволяет реконструировать трехмерное распределение концентрации гемоглобина в обеих МЖ (рис. 3), что дает дополнительную диагностическую информацию при сравнении патологически измененной (рис. 3а) и здоровой (рис. 3б) МЖ [17, 18].

На рис. 4 представлено сравнение результатов диагностики злокачественных опухолей МЖ у разных пациенток методом ТОТ и УЗИ (рис. 4а, в), а также методом ТОТ и рентгеновской маммографией (рис. 4б) [18].

На рис. 5 приведена зависимость усредненного по всему объему МЖ значения концентрации дезоксигемоглобина в зависимости от времени для пациентки со здоровой правой МЖ и пораженной опухолью левой МЖ (рис. 5а). На рис. 5б показана временная зависимость для пациентки с обеими здоровыми МЖ. В первом случае временная зависимость значения

концентрации дезоксигемоглобина для левой МЖ более пологая за счет формирования новых кровеносных сосудов в новообразовании (т. е. васкуляризации опухоли), а во 2-м случае зависимость имеет синхронный характер для обеих МЖ.

Системы с непрерывным источником излучения имеют как преимущества, так и недостатки. Преимуществами являются возможность использования сравнительно недорогих источников непрерывного излучения и детекторов, возможность исследования МЖ одновременно на десятках длин волн, сокращение времени регистрации излучения.

К недостаткам рассмотренных систем относятся: невозможность одновременной томографической реконструкции 2 оптических характеристик МЖ (коэффициентов рассеяния и поглощения) при использовании излучения на одной длине волны; сильная зависимость интенсивности регистрируемого излучения от точности позиционирования оптической сканирующей системы; необходимость постоянного и плотного кон-

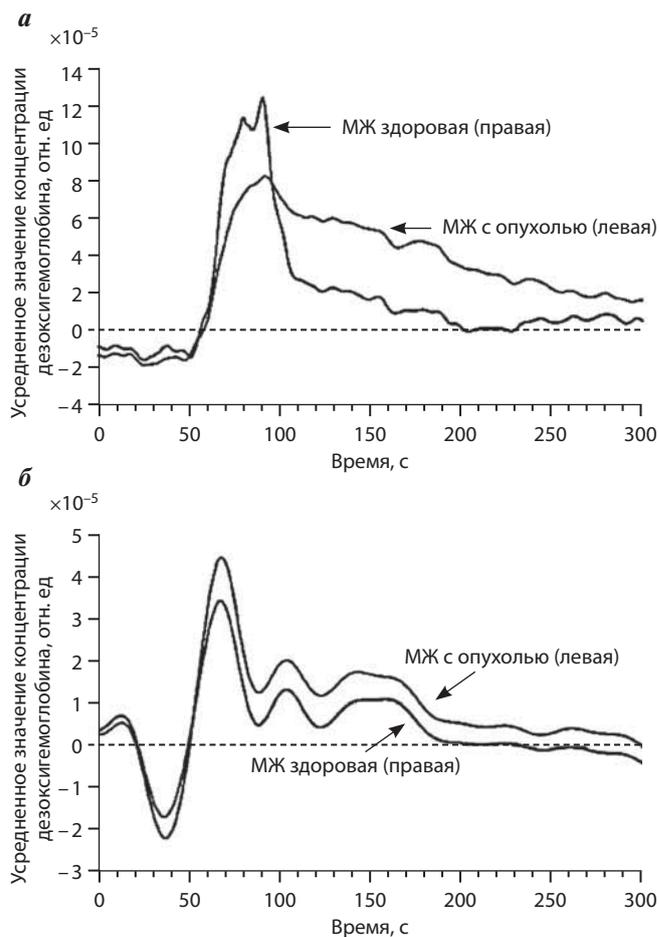


Рис. 5. Зависимость усредненного по всему объему МЖ значения концентрации дезоксигемоглобина от времени для пациенток: а – со здоровой правой и пораженной опухолью левой МЖ; б – с обеими здоровыми МЖ

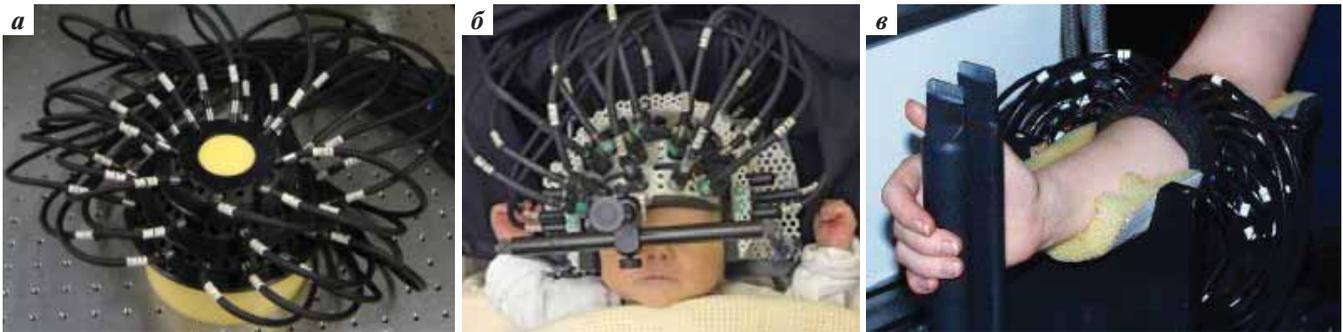


Рис. 6. Вид сканирующей системы MONSTIR для оптического исследования: а – МЖ; б – головного мозга; в – предплечья

такта системы с МЖ во избежание искажений результатов томографической реконструкции.

С целью преодоления вышеописанных недостатков систем ТОТ с непрерывными источниками излучения разрабатываются другие методы ТОТ, использующие источники с частотно-модулированным излучением (ТОТ в частотной области) и импульсные источники излучения (ТОТ во временной области).

В области разработки оптического томографа для диагностики МЖ следует выделить многоканальную оптоэлектронную инфракрасную систему для ТОТ во временной области (т. е. с временным разрешением) Multi-channel opto-electronic near-infrared system for

time-resolved image reconstruction (MONSTIR). Ее разработка и модификация ведется с 1996 г. в лаборатории биомедицинской оптики Университетского колледжа Лондона (Великобритания) [19].

Внешне MONSTIR представляет собой основной блок (высота 180 см, глубина 90 см) и подсоединенную к нему с помощью оптоволоконна цилиндрическую сканирующую систему. Так как сканирующая система, состоящая из колец (рис. 6), не включена непосредственно в основной блок, это позволяет (после соответствующего видоизменения сканирующей системы) использовать MONSTIR для медицинской диагностики МЖ (рис. 6а) [6, 7], неонатального мозга (рис. 6б) [9] и в исследованиях гемодинамики мышц предплечья (рис. 6в) [11].

При визуализации МЖ с помощью системы MONSTIR обследуемая женщина прислонялась грудью к рамке (рис. 7), помещая МЖ в отверстия. Кольца сканирующей системы в отверстиях имеют различные диаметры, что дает возможность исследовать МЖ практически любого размера.

В другой модификации сканирующей системы пациентка лежит на процедурном столе (рис. 8а), при этом ее МЖ помещается в полусферическую чашу диаметром 165 мм (рис. 8б). Чаша заполняется иммерсионной жидкостью, которая с помощью насоса подает-



Рис. 7. Кольцевые держатели оптоволоконных датчиков и поддерживающая рамка, подключенные к сканирующей системе MONSTIR при проведении томографического исследования МЖ

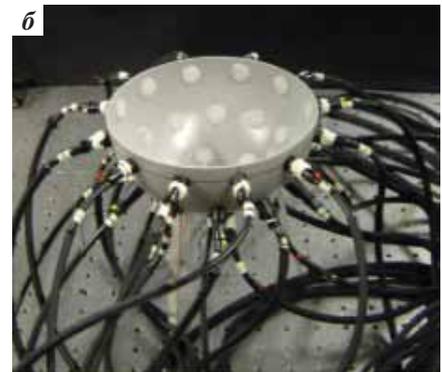
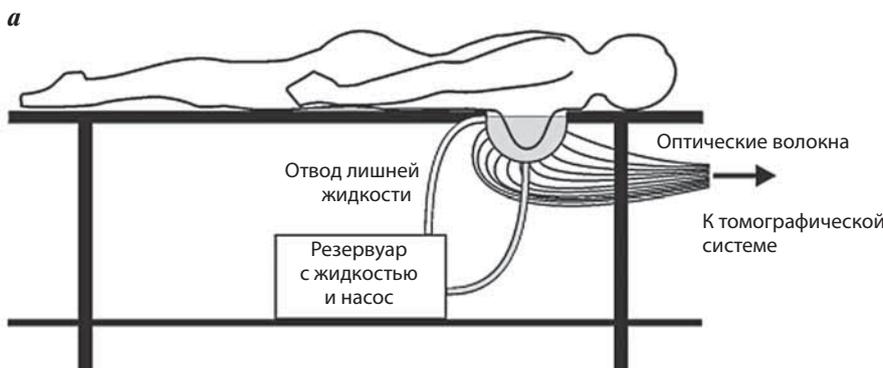


Рис. 8. А – полусферическая чаша для трехмерной визуализации МЖ; б – схема процедурного стола с системой подачи иммерсионной жидкости для одновременного сканирования обеих МЖ

ся из резервуара. По пластмассовому гибкому шлангу лишняя жидкость из чаши поступает обратно в резервуар. При помощи нагревательного элемента в резервуаре поддерживается комфортная для пациентки температура иммерсионной жидкости [7].

Как известно, злокачественные опухоли МЖ характеризуются концентрацией сосудов в зоне опухолевого узла и их распределением преимущественно по периферии опухоли, что вызывает повышение васкуляризации тканей МЖ, окружающих опухолевый узел [20]. У женщины (48 лет) с уплотнениями в МЖ в результате диагностики с помощью МРТ в левой МЖ была диагностирована инвазивная карцинома млечных протоков III стадии [19]. МРТ-изображения, полученные с использованием контрастного диагностического препарата магневист, представлены на рис. 9а. На рис. 9б — оптические томограммы левой МЖ пациентки, полученные с помощью MONSTIR. Оптические изображения свидетельствуют о наличии в месте положения опухоли области сильного поглощения, положение которого хорошо согласуется с результатами МРТ. Высокий оптический контраст объясняется сильной васкуляризацией опухоли, насыщенной вновь образованными кровеносными сосудами. На изображении левой МЖ есть маленькая область высокого контраста в основании МЖ. Возможно это артефакт, вызванный либо плохим контактом датчика с кожей, либо близкорасположенным к поверхности кожи кровеносным сосудом.

В работе [21] приведены результаты мониторинга восстановления тканей МЖ после оперативного лечения новообразований МЖ. Было проведено исследование изменения оптических свойств ткани МЖ у женщины 26 лет после лечения фибroadеномы методом лазерной фотокоагуляции.

На рис. 10 приведены оптические томограммы, полученные на длине волны 780 нм. Изображение, полученное за 1 нед до операции (рис. 10а), показывает область более высокого поглощения, расположенную выше и немного правее центра, совместимую с ожидаемым положением фибroadеномы. Спустя 1 нед после операции (рис. 10б) на изображении виден участок сильного воспалительного процесса с усиленным кровоснабжением, вызывающим высокое поглощение вокруг прооперированного участка. В течение нескольких недель происходила регенерация ткани, что видно на изображении, полученном спустя 3 мес после операции (рис. 10в). В работе J.C. Hebden et al. [21] приводится сравнение результатов исследований, полученных с помощью MONSTIR, с соответствующими результатами УЗИ.

Экспериментальные системы для ТОТ в частотной области аналогичны ТОТ во временной области по объему получаемой информации о характеристиках МЖ. Преимуществом ТОТ в частотной области явля-

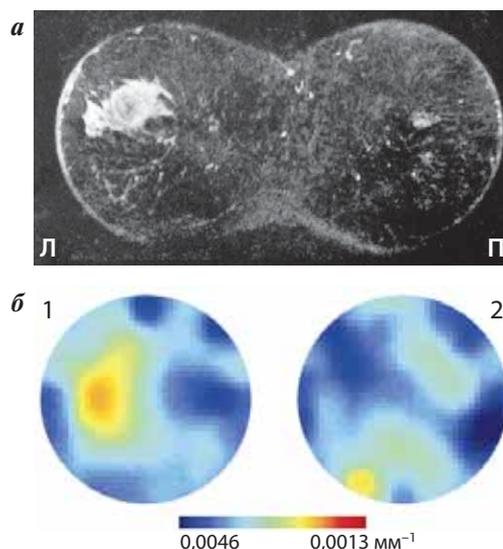


Рис. 9. А — изображение левой (Л) и правой (П) МЖ, полученное методом МРТ; б — оптическое изображение левой МЖ *in vivo* на длине волны 815 нм для коэффициентов поглощения (1) и рассеяния (2)

ется возможность использования намного более дешевых источников излучения и детекторов.

Система [22] является гибридной: в ней применяются 2 системы регистрации частотно-модулированного излучения: с помощью камеры с зарядовой связью, позволяющей выполнять регистрацию с высокой скоростью, и с помощью лавинного фотодиода, позволяющего реконструировать коэффициенты поглощения и рассеяния. Система представляет собой стол с прямоугольным углублением, внизу которого располагались источники излучения, генератор и управляющая электроника (рис. 11). Во время исследования обе МЖ пациентки помещались в углубление размером 60 × 22 × 23 см, заполненное иммерсионной жидкостью, и подвергались незначительному сжатию между 2 компрессионными пластинами, что является некоторым недостатком этой системы. В системе была использована плоская схема сканирования. Иммерсионная жидкость имела оптические характеристики,

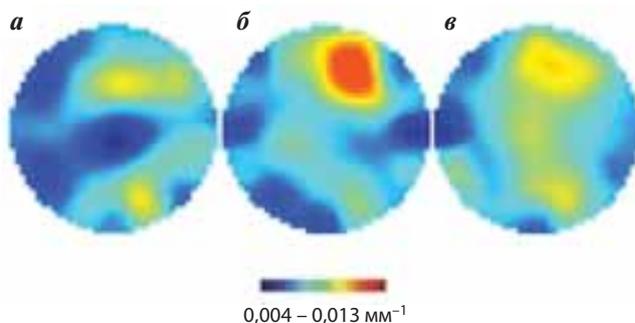


Рис. 10. А — оптические томограммы МЖ, показывающие участки поглощения (мм^{-1}) при постоянном коэффициенте рассеяния и полученные за 1 нед до лечения; б — спустя 1 нед после лечения; в — спустя 3 мес после лечения

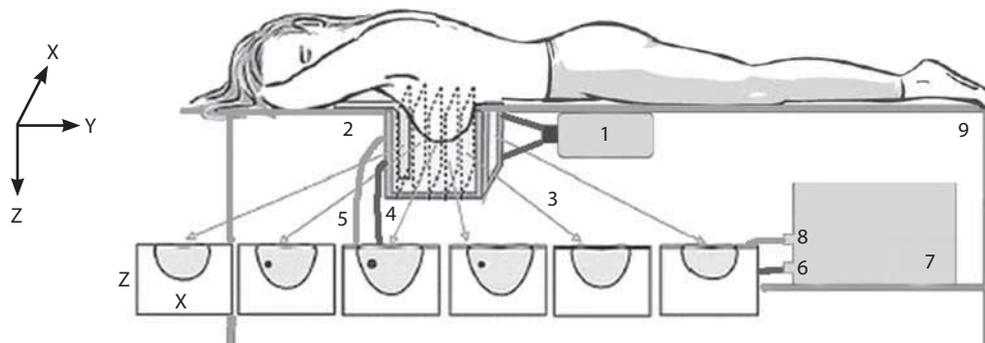


Рис. 11. Схема системы для оптической томографии в частотной области: 1 – камера с зарядовой связью; 2 – плоская компрессионная пластина; 3 – углубление с иммерсионной жидкостью; 4 – оптоволоконные источники; 5 – оптоволоконные детекторы; 6 – источники излучения; 7 – генератор; 8 – система регистрации; 9 – процедурный стол

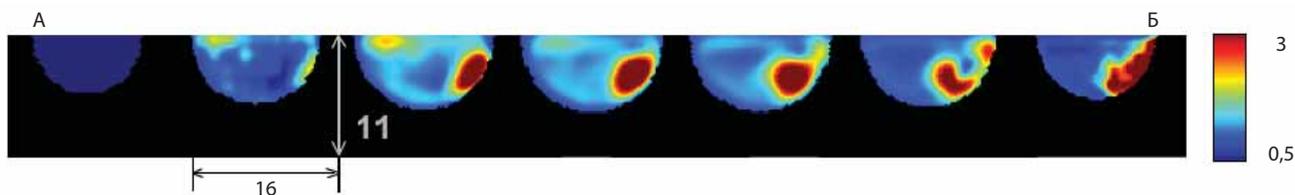


Рис. 12. Результаты реконструкции трехмерного пространственного распределения коэффициента рассеяния (мм^{-1}) правой МЖ с патологией (карцинома) в виде набора двухмерных срезов (расстояние между сечениями $\Delta y = 1$ см. А – сторона источников, Б – сторона детектора излучения) на длине волны 786 нм (размеры указаны в см)

близкие к оптическим характеристикам МЖ (коэффициент поглощения на длине волны 786 нм составлял $0,005 \text{ мм}^{-1}$, а коэффициент рассеяния – $0,8 \text{ мм}^{-1}$) и представляла собой раствор интралипида с черной тушью в воде.

С помощью данной системы были получены пространственные распределения оптических характеристик МЖ *in vivo* (рис. 12) [23]. В работе [24] приводятся результаты исследования здоровой МЖ, пространственное распределение оптических характеристик которой на длине волны 786 нм имеет следующие значения: коэффициент поглощения – $0,0041 \pm 0,0025 \text{ мм}^{-1}$, коэффициент рассеяния – $0,85 \pm 0,21 \text{ мм}^{-1}$. С этими данными могут сравниваться значения соответствующих характеристик, полученных при злокачественных опухолях МЖ.

Результаты и обсуждение

ТОТ является перспективным направлением медицинской диагностики РМЖ. Преимущества диагностики заболеваний МЖ методами оптической томографии очевидны: нетравматичность, пригодность для массового применения, в том числе в целях скрининга. Таким образом, использование методов ТОТ дает медикам возможность проведения неинвазивной диагностики МЖ, обеспечивает комфорт пациентки, экономию средств и времени, не заменяя существующие диагностические методы, а дополняя их.

В настоящее время разработан ряд томографических комплексов для оптических исследований МЖ, основное конструктивное отличие которых состоит в типе используемого излучения: непрерывное, частотно-модулированное, импульсное.

Основным недостатком систем для ТОТ с непрерывным источником излучения в традиционной томографической геометрии измерений является невозможность реконструкции коэффициентов рассеяния и поглощения при использовании излучения на одной длине волны. Тем не менее, простота эксплуатации и сравнительно малая стоимость требуемой аппаратуры говорят в пользу проведения дальнейших исследований в направлении усовершенствования и развития подобных систем.

Для оптического исследования биологических объектов также применимы системы для ТОТ в частотной и во временной областях. В системах ТОТ в частотной области используются недорогие источники и детекторы излучения. Напротив, в системах для ТОТ во временной области применяются очень дорогие импульсные пикосекундные лазеры и высокочувствительные детекторы. В этом случае регистрация прошедшего через рассеивающую среду излучения занимает намного больше времени. К недостаткам вышеназванных систем можно отнести высокую стоимость аппаратуры по сравнению с системами для ТОТ с непрерывным источником излучения.

По-видимому, в ближайшие годы проблема создания систем для ТОТ окончательно перейдет из стадии научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в стадию широкого медицинского использования. Решение вопроса о практической ценности техники и методов для ТОТ станет следствием подробного анализа опыта их клинического применения.

Выводы

Таким образом, в настоящее время имеются предпосылки для создания простых, портативных и быстродействующих оптических томографов для определения месторасположения злокачественных опухолей МЖ. Рассматриваемые методы ТОТ наиболее пригодны для ранней диагностики онкологических заболеваний МЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Medical optical tomography: functional imaging and monitoring. Proc SPIE 1993;IS11.
2. Optical Tomography, Photon Migration, and Spectroscopy of Tissue and Model Media: Theory, Human Studies, and Instrumentation. Proc SPIE 1995;2389.
3. Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue: Theory, Instrumentation, Model, and Human Studies II. Proc SPIE 1997;2979.
4. Schmitz C.H., Löcker M., Lasker J.M. et al. Instrumentation for fast functional optical tomography. Review of Scientific Instrumentation 2002;73(2):429–39.
5. Терещенко С.А. Методы вычислительной томографии. М.: Физматлит, 2004. 320 с.
6. Yates T.D., Hebden J.C., Gibson A.P. et al. Optical tomography of the breast using a multi-channel time-resolved imager. Phys Medicine Biol 2005;50(11):2503–17.
7. Enfield L.C., Gibson A.P., Everdell N.L. et al. Three-dimensional time-resolved optical mammography of the uncompressed breast. Applied Optics 2007;46:3628–38.
8. Das B.B., Yoo K.M., Alfano R.R. Ultrafast time-gated imaging in thick tissues: a step toward optical mammography. Opt Lett 1993; 18(13):1092–94.
9. Hebden J.C., Gibson A.P., Yusof R.M. et al. Three-dimensional optical tomography of the premature infant brain. Phys Medicine Biol 2002;47:4155–66.
10. Bluestone A.Y., Abdoulaev G., Schmitz C.H. et al. Three-dimensional optical tomography of hemodynamics in the human head. Opt Express 2001;9:272–86.
11. Hillman E.M., Hebden J.C., Schweiger M. et al. Time resolved optical tomography of the human forearm. Phys Med Biol 2001; 46(4):1117–30.
12. Blattman S., Graber H.L., Zheng S. et al. Imaging of differential reactivity of the vascular tree in the human forearm by optical tomography. OSA Biomedical Topical Meetings 2000;458–60.
13. Colak S.B., van der Mark M.B., Hooft G.W. et al. Clinical optical tomography and NIR spectroscopy for breast cancer detection. IEEE J of Selected Topics in Quantum Electronics 1999;5(4):1142–58.
14. Yates T.D., Hebden J.C., Gibson A.P. et al. Time-resolved optical mammography using a liquid coupled interface. J Biomed Opt 2005;10(5):054011(1–10).
15. Grable R.J., Gkanatsios N.A., Ponder S.L. Optical mammography. Applied Radiology 2001;29(2):18–20.
16. Schmitz C.H., Klemer D.P., Hardin R.E. et al. Design and implementation of dynamic near-infrared optical tomographic imaging instrumentation for simultaneous dual-breast measurements. Applied Optics 2005;44:2140–53.
17. Barbour R.L., Graber H.L., Schmitz C.H. et al. Time-frequency analysis of functional optical mammographic images. Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue V. SPIE Proc 2003;4955:84–95.
18. NIRx Medical Technologies LLC. <http://www.nirx.net>
19. The Biomedical Optics Research Laboratory. <http://www.medphys.ucl.ac.uk/research/borl>
20. Folkman J. Tumor angiogenesis. Adv Cancer Res 1985;43:175–200.
21. Hebden J.C., Yates T.D., Gibson A.P. et al. Monitoring recovery after laser surgery of the breast with optical tomography: a case study. Applied Optics 2005;44(10):1898–904.
22. Tromberg B.J., Pogue B.W., Paulsen K.D. et al. Assessing the future of diffuse optical imaging technologies for breast cancer management. Med Phys 2008;35(6):2443–51.
23. Choe R., Corlu A., Lee K. et al. Diffuse optical tomography of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: a case study with comparison to MRI. Med Phys 2005; 32(4):1128–39.
24. Durduran T., Choe R., Culver J.P. et al. Bulk optical properties of healthy female breast tissue. Phys Med Biol 2002;47(16):2847–61.

Оценка факторов риска рака молочной железы и определение встречаемости BRCA-ассоциированного рака молочной железы при маммографическом скрининге в Республике Индия

С.К. Терновой¹, С. Матхев^{1,2}, А.Е. Солопова¹, К.А. Лесько¹, А.Б. Абдураимов¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

²Медицинский центр Святого Иосифа, Кочи, Индия

Контакты: Адхамжон Бахтиерович Абдураимов radiolog@inbox.ru

Определено влияние ведущих факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ) на эффективность маммографического скрининга. В скрининге РМЖ участвовало 26 912 женщин в 2001–2010 гг.

Количество факторов риска развития РМЖ напрямую влияет на стадию заболевания. Диагностическая эффективность скрининговой маммографии падает в группах с высокой степенью рентгенологической плотности тканей. Обосновывается важность контроля групп пациентов с факторами риска РМЖ и оценки рентгенологической плотности тканей молочной железы.

Определена встречаемость BRCA1/2-ассоциированного РМЖ. Установлена взаимосвязь между диагностикой поздних стадий РМЖ и наличием мутаций генов BRCA1/2.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммография, скрининг, факторы риска, рентгенологическая плотность тканей молочной железы, мутации BRCA1/2

Breast cancer risk factors assessment and BRCA-associated breast cancer evaluation in mammographic screening in India

S.K. Ternovoy¹, S. Matkhev^{1,2}, A.E. Solopova¹, K.A. Lesko¹, A.B. Abduraimov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

²Saint Joseph Medical Centre, Cochin, India

Present article evaluate the influence of leading risk factors established for breast cancer (BC) on the mammography screening efficiency. 26 912 women underwent mammography screening in 2001–2010.

The direct impact of BC risk factor number on the disease stage was revealed. Diagnostic effectiveness of screening mammography decreased in patient groups with high mammographic density. The importance of control of patient groups with BC risk factors and reasonability of mammographic density evaluation is described.

The occurrence of BRCA1/2 mutations was revealed in patients with BC identified by mammography screening. The relationship between the presence of advanced and metastatic BC and the BRCA1/2 mutations was determined.

Key words: breast cancer, mammography, screening, risk factors, mammographic density, BRCA1/2 mutations

Введение

В большинстве стран неуклонно растет заболеваемость раком молочной железы (РМЖ). Более половины случаев РМЖ ежегодно регистрируется в экономически развитых странах, где РМЖ возникает у 6 % женского населения на протяжении жизни. Однако в последние годы в ряде государств Северной Европы и Америки отмечается тенденция к снижению смертности от РМЖ. Это снижение происходит на фоне активного внедрения государственных программ маммографического скрининга РМЖ и изменения подходов к заместительной гормональной терапии (ЗГТ), что важно для возрастной группы 50–59 лет [1, 2].

В Российской Федерации РМЖ занимает 1-е место по показателям заболеваемости (20,5 %) и смертности (17,2 %) среди злокачественных заболеваний у женщин в возрасте 15–89 лет, являясь ведущей онкологической

патологией у женщин, причем пик заболеваемости приходится на возрастную группу 50–59 лет [3].

Около 45 % ежегодного мирового прироста заболеваемости РМЖ и 55 % случаев летального исхода приходится на развивающиеся страны [4]. В крупных городах Индии заболеваемость РМЖ максимальная, например в Мумбаи она составляет 27,5 %. В 2006 г. РМЖ составил 30,1 % всей онкологической заболеваемости [5]. В течение последних 25 лет в Индии заболеваемость РМЖ среди женщин в возрасте 30–40 лет увеличилась с 7 до 16 %. В этом возрасте чаще развиваются формы РМЖ, связанные с воздействием различных факторов риска и наличием генетических нарушений, в первую очередь мутаций генов *BRCA* [5, 6].

Причины роста числа женщин, имеющих патологию молочной железы (МЖ), многочисленны и связаны с наличием факторов риска. Во многом эти причи-

ны объясняются значительными изменениями стиля жизни современных женщин, включая характер питания, наличие вредных привычек, генетических нарушений и сопутствующих заболеваний и т. д. [7].

В связи с вышесказанным была поставлена цель, оценить в ходе маммографического скрининга влияние ведущих факторов риска развития РМЖ на эффективность скрининга и определить частоту встречаемости мутаций семейства генов *BRCA* среди пациентов с РМЖ, выявленном при маммографическом скрининге.

Материалы и методы

Выявление факторов риска развития РМЖ проводилось путем анкетирования 26 912 женщин, проходящих программу маммографического скрининга в отделе радиологии медицинского центра Святого Иосифа, г. Кочи, Индия, за период 2001–2010 гг. В рамках скрининга РМЖ всем женщинам выполняли маммографию в прямой и косой проекциях. Для оценки рентгенологической плотности тканей МЖ использовали шкалу рентгенологической плотности BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System): BIRADS-1 < 25% ткани МЖ составляет паренхима; BIRADS-2 – паренхима составляет 25–50% ткани МЖ; BIRADS-3 – 51–75% ткани МЖ составляет паренхима; BIRADS-4 > 75% ткани МЖ составляет паренхима. Группировка пациентов согласно этим категориям проводилась по результатам скрининговой маммографии. Все наблюдения РМЖ патоморфологически верифицированы. Пациенты были разделены на возрастные группы: 35–39, 40–49, 50–59, 60–69 и старше 70 лет; на группы по количеству факторов риска: 1–2 фактора риска, 3–4 и ≥ 5 факторов риска, отдельно выделяли группу женщин без выявленных факторов риска РМЖ. У пациентов с РМЖ проводилось генетическое исследование периферической крови и/или патоморфологического материала с использованием стандартной методики полимеразной цепной реакции.

Результаты и обсуждение

В ходе анкетирования выявлено 19 645 (73%) женщин с факторами риска развития РМЖ. Наиболее часто встречающимися достоверными факторами риска развития РМЖ явились особенности менструального цикла, что подтверждается в возрастных группах 60–69 лет (29% от общего количества данного фактора риска) и 50–59 лет (24,1%). Наименьшее количество женщин с особенностями менструального цикла выявлено в возрастной группе 35–39 лет (12,4%). Такое распределение связано с большей вероятностью приобретения различных вариантов менструального цикла у женщин, вошедших в возрастные группы старше 50 лет, в отличие от женщин из более «молодых» возрастных групп, для которых ведущим вариантом особенностей менструального цикла являются раннее менархе и функциональные нарушения менструального цикла.

Гормональная терапия наиболее часто применялась в возрастных группах 50–59 (30,5%) и 40–49 (25,5%) лет, что связано с активным применением ЗГТ в пре- и перименопаузальном периоде. У женщин в возрастных группах 35–39 лет (15,2%) и старше 70 лет (11,3%) наблюдается наиболее редкое использование ЗГТ.

Число женщин с собственным онкологическим анамнезом было максимальным в группе 60–69 лет (31,1%). Распределение семейного онкологического анамнеза было практически равномерно во всех возрастных группах, с небольшим увеличением число женщин в группе 60–69 лет – 22,4%. Прием алкоголя наиболее распространен в возрастной группе 40–49 лет (25,8%), наименьшее распространение данного фактора риска отмечалось в возрастной группе старше 70 лет (10,4%).

В ходе маммографического скрининга выявлено 107 наблюдений РМЖ, из них у 68 (63,6%) пациентов были выявлены факторы риска (табл. 1).

Таблица 1. Распределение наблюдений РМЖ относительно количества факторов риска в различных возрастных группах (n = 107)

Количество факторов риска	Возрастная группа (лет)											
	35–39		40–49		50–59		60–69		> 70		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	2	1,9	9	8,4	9	8,4	10	9,4	9	8,4	39	36,5
1–2	1	0,9	4	3,7	5	4,7	3	2,8	3	2,8	16	14,9
3–4	3	2,8	6	5,6	8	7,5	6	5,6	5	4,7	28	26,2
≥ 5	3	2,8	7	6,6	6	5,6	4	3,7	4	3,7	24	22,4
<i>Всего</i>	9	8,4	26	24,3	28	26,2	23	21,5	21	19,6	107	100

Таблица 2. Распределение больных по стадиям РМЖ относительно количества факторов риска ($n = 107$)

Стадия заболевания		Количество факторов риска									
		1-2		3-4		≥ 5		0		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	Tis	1	0,9	1	0,9	0	0	2	1,9	4	3,7
I	T1N0M0	1	0,9	2	1,9	1	0,9	6	5,6	10	9,3
IIa	T1N1M0	2	1,9	3	2,8	1	0,9	7	6,6	13	12,2
	T2N0M0	3	2,8	4	3,7	2	1,9	6	5,6	15	14
IIb	T2N1M0	2	1,9	4	3,7	2	1,9	5	4,7	13	12,2
	T3N0M0	2	1,9	5	4,7	3	2,8	4	3,7	14	13,1
IIIa	T2N2M0	2	1,9	3	2,8	4	3,7	3	2,8	12	11,2
	T3N1M0	1	0,9	2	1,9	5	4,7	3	2,8	11	10,3
IIIb	T4N2M0	1	0,9	2	1,9	4	3,7	2	1,9	9	8,4
IV	TNM1	1	0,9	2	1,9	2	1,9	1	0,9	6	5,6
Всего		16	14,9	28	26,2	24	22,4	39	36,5	107	100

Как показал проведенный нами анализ, определялось увеличение количества выявленных случаев РМЖ с ростом числа факторов риска. Увеличение факторов риска до 5 и более обусловлено меньшей численностью пациентов в группе ($n = 6291$; 32%) по сравнению с группой с 3-4 факторами риска ($n = 8051$; 41%).

Влияние конкретных факторов риска на встречаемость РМЖ в различных возрастных группах не менее важно. Особенности менструального цикла, ЗГТ и семейный онкологический анамнез чаще прочих достоверных факторов определяли у пациентов с РМЖ — 47 (35,3% от общего количества достоверных факторов у пациентов с РМЖ), 32 (24,1%) и 28 (21%) анамнестических наблюдений соответственно. Из достоверных факторов риска у пациентов с РМЖ наиболее редко определяли собственный онкологический анамнез — 17 (12,8%) наблюдений и употребление алкоголя — 9 (6,8%) наблюдений. Среди потенциальных факторов риска у пациентов с РМЖ чаще выявляли аборт в анамнезе — 47 (26,1% от общего количества потенциальных факторов у пациентов с РМЖ), избыточную массу тела — 45 (25%) наблюдений, гипотиреоз — 22 (12,2%) и гипертоническую болезнь — 22 (12,2%) наблюдения. Редкими потенциальными факторами риска у пациентов с РМЖ были сахарный диабет — 17 (9,4%) наблюдений, гепатопатии — 14 (7,8%) и ожирение — 13 (7,3%).

Впервые оценка влияния гипотиреоза на заболеваемость РМЖ проведена в группе женщин, проходив-

ших маммографический скрининг РМЖ. Как видно из представленных результатов, существует связь между гипотиреозом и РМЖ в изученной популяции. Выявленная связь согласуется с данными некоторых авторов [8, 9]. Однако, полученные результаты не находят подтверждения в ряде научных работ, в которых указывается как на отсутствие связи между гипотиреозом и заболеваемостью РМЖ [10], так и на возможность снижения заболеваемости РМЖ у пациентов с гипотиреозом [11].

Тяжесть течения РМЖ возрастала с увеличением количества факторов риска (табл. 2).

В настоящем исследовании впервые оценено влияние количества факторов риска на заболеваемость РМЖ, как относительно клинической стадии РМЖ, так и международной классификации TNM. Приведенные данные указывают на наличие прямой связи между количеством факторов риска развития РМЖ и стадией заболевания. Так, поздние стадии РМЖ (T3-T4) чаще выявлялись в группах с 3-4 факторами риска (13,2%) и ≥ 5 (16,8%), чем в группе с 1-2 факторами риска (6,5%). В группе пациентов без факторов риска поздние стадии РМЖ выявлены в 2 раза реже — 12,1%, чем ранние стадии (T0-T2) — 24,4%.

Важным фактором риска РМЖ, непосредственно влияющим на эффективность диагностики, является рентгенологическая плотность тканей МЖ (табл. 3).

В возрастных группах 35-39 лет и 40-49 лет категории BIRADS-3 и BIRADS-4, характеризующиеся рент-

Таблица 3. Распределение женщин разных возрастных групп согласно классификации рентгенологической плотности BIRADS (n = 26 912)

Плотность по BIRADS	Возрастная группа (лет)											
	35–39		40–49		50–59		60–69		> 70		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
BIRADS-1	72	0,3	393	1,5	1832	6,8	2358	8,8	1499	5,6	6154	23
BIRADS-2	387	1,4	1932	7,2	2297	8,5	1537	5,7	795	3	6948	25,8
BIRADS-3	833	3,1	2917	10,8	2764	10,3	1079	4	308	1,1	7901	29,3
BIRADS-4	1077	4	2142	7,9	1871	7	623	2,3	196	0,7	5909	21,9
<i>Всего</i>	2369	8,8	7384	27,4	8764	32,6	5597	20,8	2798	10,4	26912	100

генологически более плотную ткань МЖ, составили 25,8%, а категории BIRADS-1 и BIRADS-2, для которых характерна менее рентгенологически плотная ткань МЖ, определялись реже – в 10,4%. В возрастных группах 60–69 лет и старше 70 лет категории BIRADS-3 и BIRADS-4, напротив, определялись реже – 8,1%, а категории BIRADS-1 и BIRADS-2 чаще – 23,1%. Пограничное положение занимает возрастная группа 50–59 лет, в которой встречаемость категорий BIRADS-1 и BIRADS-2 (15,3%) была сравнима со встречаемостью категорий BIRADS-3 и BIRADS-4 (17,3%).

С повышением рентгенологической плотности тканей МЖ отмечалось повышение количества дополнительных исследований, что проявляется в максимальном их числе в группе BIRADS-4 (45,9% от общего количества дополнительных исследований) и минимальном в группе BIRADS-1 (6,1%) (табл. 4), что согласуется с мнением и других исследователей данного вопроса [12]. Всего на дополнительное обследование приглашено 12 878 женщин – 47,8% от общего числа женщин.

Таблица 4. Распределение повторных исследований и РМЖ в зависимости от категории рентгенологической плотности по BIRADS

Рентгенологическая плотность по BIRADS	Количество дополнительных исследований		Выявленный РМЖ	
	абс.	%	абс.	%
BIRADS-1	789	6,1	34	31,8
BIRADS-2	2394	18,6	29	27,1
BIRADS-3	3786	29,4	23	21,5
BIRADS-4	5909	45,9	21	19,6
<i>Всего</i>	12878	100	107	100

Из табл. 4 следует, что наибольшее количество наблюдений РМЖ диагностировано у пациентов с категорией плотности МЖ BIRADS-1 (31,8%), по сравнению с BIRADS-4 (19,6%).

Таким образом, с ростом рентгенологической плотности растет выявляемость РМЖ на поздней стадии развития заболевания. Данные по эффективности скрининговой маммографии у женщин с разными категориями рентгенологической плотности по системе BIRADS представлены в табл. 5.

Высокие показатели чувствительности и специфичности скрининговой маммографии в диагностике РМЖ выявлены в категориях BIRADS-1 (97,1% и 97,2% соответственно) и BIRADS-2 (93,1% и 96,5% соответственно). Более низкие показатели чувствительности и специфичности определялись в категориях BIRADS-3 (69,6% и 84,6%) и BIRADS-4 (47,6% и 61,8%).

При категории BIRADS-1 выявлено 16 (14,9% от общего количества выявленного РМЖ) наблюдений РМЖ на 0–II клинической стадии. При этом в группе пациентов с категорией BIRADS-4 РМЖ был диагностирован лишь в 3 (2,8%) наблюдениях на 0–II клинической стадии. Число случаев РМЖ III–IV клинической

Таблица 5. Чувствительность и специфичность скрининговой маммографии у больных РМЖ при разных категориях рентгенологической плотности тканей МЖ по системе BIRADS

Плотность по BIRADS	Чувствительность, %	Специфичность, %
BIRADS-1	97,1	97,2
BIRADS-2	93,1	96,5
BIRADS-3	69,6	84,6
BIRADS-4	47,6	61,8

Таблица 6. Распределение больных РМЖ в возрастных группах 35–39 и 40–49 лет в зависимости от наличия и вида мутаций

Мутации		Возрастная группа (лет)					
		35–39		40–49		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>BRCA1</i>	185delAG	2	5,7	4	11,4	6	17,1
	4213delT	1	2,9	2	5,7	3	8,6
	295delCA	2	5,7	3	8,6	5	14,3
<i>BRCA2</i>	6079delAGTT	0	0	2	5,7	2	5,7
Мутаций не выявлено		4	11,4	15	42,9	19	54,3
<i>Всего</i>		9	25,7	26	74,3	35	100

кой стадии в группе категории BIRADS-4 составило 11 наблюдений (10,3%). У пациентов с категорией BIRADS-1 число случаев РМЖ III–IV клинической стадии было значительно меньше и составило 5 (4,7%) наблюдений. Таким образом, низкие показатели эффективности скрининговой маммографии при категории BIRADS-4 обуславливают более позднюю диагностику РМЖ.

Впервые у пациентов с РМЖ, выявленным в результате маммографического скрининга, определена распространенность мутаций *BRCA1* и *BRCA2* (табл. 6). Диагностировано 16 (14,9%) наблюдений *BRCA*-ассоциированного РМЖ, при этом все мутации были выявлены у пациентов в возрасте 35–49 лет. Из них у 11 (68,8%) пациентов выявлена категория BIRADS-4, у 5 (31,2%) пациентов – BIRADS-3.

Из табл. 6 следует, что *BRCA*-ассоциированный РМЖ чаще диагностировали в возрастной группе 40–49 лет – 11 (31,4% от общего количества РМЖ в указанных возрастных группах) наблюдений, что составляет 42% от количества наблюдений РМЖ в этой возрастной группе. При меньшем количестве выявленного *BRCA*-ассоциированного РМЖ в возрастной группе 35–39 лет – 5 (14,3%) наблюдений, относительно всех наблюдений РМЖ в этой возрастной группе случаев *BRCA*-ассоциированного РМЖ больше половины (55,5%). Это обусловлено не столько разной численностью групп, сколько более ранним возникновением РМЖ у женщин с мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*. Полученные данные коррелируют с результатами современного крупного исследования данного вопроса [13], однако новизна настоящего исследования обусловлена изучением наблюдений РМЖ, выявленном при маммографическом скрининге.

Впервые у пациентов с РМЖ, выявленным в ходе маммографического скрининга, были определены

конкретные виды мутаций *BRCA*. В подавляющем большинстве наблюдений *BRCA*-ассоциированного РМЖ определены мутации гена *BRCA1* – 14 (87,5% от общего количества *BRCA*-ассоциированного РМЖ) наблюдений. Мутации *BRCA2* выявлены лишь в 2 (12,5%) наблюдениях. Относительно всех наблюдений РМЖ ($n = 107$) случаи заболевания, ассоциированные с наиболее частой мутацией – *BRCA1* 185delAG составляют 5,6%, с самой редкой – *BRCA2* 6079delAGTT – 1,9%. Выявленные мутантные аллели характерны для женского населения южной Индии [6].

Семейный анамнез РМЖ отмечали у всех пациентов с диагностированными мутациями генов *BRCA1* и *BRCA2*. Наблюдения *BRCA*-ассоциированного РМЖ составили 3% от количества выявленного семейного анамнеза РМЖ в возрастной группе 35–39 лет и 6,2% в возрастной группе 40–49 лет. Собственный анамнез РМЖ зафиксирован у 1 пациентки (2,9% от общего количества РМЖ, диагностированного в указанных возрастных группах) с мутацией *BRCA1* 185delAG из возрастной группы 40–49 лет.

Впервые оценено влияние мутаций генов *BRCA1/2* на стадию РМЖ у пациентов, проходивших маммографический скрининг. У пациентов с РМЖ IIIa стадии выявлено 9 (56,25% от общего количества РМЖ, ассоциированного с мутациями) наблюдений мутаций: T2N2M0 – 5 (31,25%) наблюдений, T3N1M0 – 4 (25%) наблюдений; на стадии IIIb (T4N2M0) – 5 (31,25%) наблюдений, на IV стадии: TNM1 – 2 (12,5%) наблюдения. Ни у одного пациента на стадиях 0–IIIb мутаций выявлено не было. Таким образом, выявлена взаимосвязь между диагностикой поздних стадий РМЖ и мутациями *BRCA1/2*. Наличие поздних стадий РМЖ (T3–4) связано с более агрессивным характером течения заболевания у молодых пациентов, а также с поздней диагностикой, ввиду высокой рентгенологической плотности тканей МЖ у данных пациентов.

Выводы

В рамках маммографического скрининга РМЖ определено увеличение количества выявленных случаев РМЖ соответственно росту числа факторов риска.

Основными достоверными факторами риска у пациентов с РМЖ явились особенности менструального цикла, ЗГТ и семейный онкологический анамнез. Среди потенциальных факторов риска у пациентов с РМЖ основными были аборты в анамнезе, избыточная масса тела, гипотиреоз и гипертоническая болезнь.

Определена прямая связь между количеством факторов риска развития РМЖ и стадией заболевания. Так, тяжесть течения РМЖ возрастала с увеличением количества факторов риска.

С увеличением рентгенологической плотности тканей МЖ растет выявляемость РМЖ на поздней ста-

дии развития заболевания, что связано с низкими показателями чувствительности и специфичности скрининговой маммографии при категориях BIRADS-3 и BIRADS-4. Необходимость в применении дополнительных исследований возникла практически у половины обследованных женщин (47,8%), в том числе при категории BIRADS-4, количество дополнительных исследований составило 100%.

При наличии факторов риска развития РМЖ целесообразно выполнять ежегодную скрининговую маммографию у женщин с 35 лет. При отсутствии факторов риска необходимо проводить скрининговую маммографию раз в 2 года, начиная с 35 лет. Всем женщинам старше 40 лет, вне зависимости от наличия факторов риска развития РМЖ, рекомендуется ежегодная скрининговая маммография.

Несмотря на низкую встречаемость мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* у пациентов с РМЖ (14,9%), высокое прогностическое значение своевременного выявления данных мутаций, особенно у пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом, трудно переоценить.

Наличие *BRCA*-ассоциированного РМЖ, особенно в возрастной группе 35–49 лет, наряду с более агрессивным течением заболевания и высокой рентгенологической плотностью тканей МЖ в этом возрасте обуславливает важность раннего выявления генов *BRCA1* и *BRCA2* с прогностической целью у пациентов, страдающих РМЖ.

Работа выполнена в рамках ведущей научной школы: «Разработка и внедрение алгоритмов применения высокотехнологичных неинвазивных методов лучевой диагностики в мониторинге женского здоровья и репродукции» НШ-4511.2012.7.

ЛИТЕРАТУРА

- Hofwind S., Sakshaug S., Ursin G., Graff-Iversen S. Breast cancer incidence trends in Norway – explained by hormone therapy or mammographic screening? *Int J Cancer* 2012;12(130):2930–38.
- Kadiyala S., Strumpf E.C. Are United States and Canadian cancer screening rates consistent with guideline information regarding the age of screening initiation? *Int J Qual Health Care* 2011;6(23):611–20.
- Злокачественные заболевания в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравоохранения России». Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: 2012. 260 с.
- Porter P. «Westernizing» women's risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008;358;3:213–6.
- Shah S., Gala F., Bhatnagar N. Breast cancer in India. *Cancer Patient Aid Association*. 2011. <http://www.breastcancerindia.net/bc/statistics/trends.htm>.
- Vaidyanathan K., Lakhotia S., Ravishankar H.M. et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis among Indian women from south India: identification of four novel mutations and high-frequency occurrence of 185delAG mutation. *J Biosci* 2009;34(3):415–22.
- Клиническая маммология (практическое руководство). Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М.: АБВ-пресс, 2010. С. 54–6.
- Hardefeldt P.J., Eslick G.D., Edirimanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22434524>.
- Ditsch N., Liebhardt S., Von Koch F. et al. Thyroid function in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2010;30:1713–7.
- Angelousi A.G., Anagnostou V.K., Stamatakis M.K., Georgiopoulos G.C., Kontzoglou K.C. Primary Hypothyroidism and Risk for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Endocrinol* 2012;166(3):373–81.
- Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S.W. et al. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. *Cancer* 2005;6(103):1122–8.
- Assi V., Warwick J., Cuzick J., Duffy S.W. Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;9(1):33–40.
- Son B.H., Ahn S.H., Kim S.W. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in non-familial breast cancer patients with high risks in Korea: The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study. *Breast Cancer Res Treat* 2012. <http://www.springerlink.com/content/12859778823p6214/fulltext.html>.

Роль ультразвукового исследования в диагностике гинекомастии у юношей

Д.В. Акимов

ГБУЗ «Клинико-диагностический центр № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Дмитрий Владимирович Акимов akimoff@piset.net

В работе представлены результаты ультразвукового обследования 55 пациентов молодого возраста, страдающих гинекомастией. В дифференциальной диагностике истинной и ложной гинекомастии основные отличия выявлены в В-режиме. Изучение сосудистого русла образований грудной железы посредством цветового картирования и спектральной доплерографии объективно убеждают в низкой пролиферативной активности образований. Распространенность процесса не влияла на степень васкуляризации и количественные данные кровотока.

Ключевые слова: гинекомастия, липомастия, доплерография

The role of the ultrasound examination in boy's gynecomastia diagnosis

D. V. Akimov

State Health Care Institution «Clinical and Diagnostic Centre number 4», Moscow

The research shows the results of the ultrasound examination of the 55 young patients suffering from gynecomastia. In the differential diagnosis of true and false gynecomastia major differences were found in B-mode. The research of the vessel's channels in the mammary gland's tumor with the help of the color flow mapping and spectral Doppler is objectively convincing in a low proliferative activity of tumors. The prevalence of the process didn't influence the degree of vascularization and quantitative data of the blood flow.

Key words: gynecomastia, lipomastiya, Doppler sonography

Истинная гинекомастия, или дисгормональная гиперплазия грудных желез у мужчин за счет железистой ткани встречается как в хирургической, так и в терапевтической практике, в то же время проблемы своевременной диагностики и правильного лечения гинекомастии остаются малоизученными [1].

Гинекомастия — это не самостоятельное заболевание, а проявление целого ряда симптомокомплексов, которые, в свою очередь, приводят к нарушениям эндокринно-вегетативного равновесия в организме [1–3]. Возникновение рака грудной железы у мужчин на фоне доброкачественной патологии варьирует от 0,1 до 60 %, хотя и сегодня эти цифры остаются дискутабельными [4]. Комплексная диагностика гинекомастии с обязательным использованием как клинического (осмотр, пальпация), так и инструментальных методов исследования способствует раннему выявлению рака, что предопределяет успех лечения заболевания. Таким образом, именно на амбулаторное звено необходимо возлагать основные задачи по ранней диагностике злокачественных новообразований.

Наиболее часто гинекомастия встречается в периоды «гормональных пиков»: у новорожденных детей, в период полового созревания (12–15 лет) и в пожилом возрасте (старше 45 лет) [1, 3]. Усиленное развитие и рост грудных желез у мужчин является распространенным заболеванием среди подростков и по своим клинико-морфологическим особенностям занимает

промежуточное место между физиологическим состоянием и пролиферативными процессами. У мужчин старше 40 лет с максимальным преобладанием в 5-м десятилетии жизни наблюдается как бы 2-я волна нарастания частоты гинекомастии [5]. Поскольку диспластические процессы в грудной железе гормонозависимы, а профилактика рака грудной железы должна носить как можно более ранний и целенаправленный характер, актуальным является своевременная диагностика и адекватное лечение пациентов в возрасте 2-го гормонального пика (15–22 лет).

Цель исследования — выявление роли комплексного ультразвукового исследования пациентов юношеского возраста, страдающих гинекомастией.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2011 г. в ГБУЗ «Клинико-диагностический центр № 4» Департамента здравоохранения г. Москвы было обследовано 55 лиц с направительным диагнозом «гинекомастия». Пациенты — лица мужского пола европеоидной расы в возрасте от 15 до 22 лет. Средний возраст обследуемых — $17,9 \pm 1,93$ года. Обследование проводилось круглогодично, преимущественно в вечернее время (с 17.00 до 20.00).

В рамках верификации клинического диагноза проводились следующие мероприятия:

1) сбор жалоб и анамнеза заболевания;

2) осмотр пациента в положениях лежа и стоя;

3) анализ имеющейся патологии интеркуррентных органов и тканей, а также оценка проводимого лечения другими специалистами (уролог, кардиолог, гастроэнтеролог, эндокринолог, онколог);

4) сдача крови на гормональный статус проводилась в асептических условиях процедурного кабинета в 1-й половине суток, натощак, не ранее чем через 12 ч после последнего коитуса;

5) проведение маммографического исследования;

6) ультразвуковое обследование проводилось на аппарате модели Voluson®E8 Expert, относящегося к классу Па в соответствии с нормативами MDD 93/42/EWG, мультимодальными датчиками в следующей последовательности:

а) исследование желез в В-режиме;

б) энергетическая доплерография заареолярного очага;

в) спектральная доплерография сосудов в образовании;

г) осмотр над-подключичных, подмышечных, парастеральных областей в В-режиме;

д) трехмерная ультразвуковая томография.

Эхография грудных желез проводилась без предварительной подготовки, сидя и лежа на спине с запрокинутыми за голову руками. Железы по очереди исследовали от основания к соску веерообразным движением датчика. Дополнительно изучали область ареолы. Завершали эхографическое исследование осмотром регионарных лимфатических узлов в подмышечных, над-подключичных областях и по парастеральным линиям. Состояние пораженной железы оценивали по стандартным эхографическим диагностическим критериям. У объемного образования определялась его форма (продолговатая, эллипсоидная, полигональная, овоидная, плоскостная), локализация, размер, наличие капсулы, патологических включений (кист, кальцинатов, визуализируемых выводных протоков), четкость и ровность контуров, пространственная ориентация (вертикальная, горизонтальная или неопределенная), экзогенность, наличие акустических эффектов позади образования (латеральные тени, акустическая тень, дорсальное усиление).

С помощью цветового доплеровского картирования оценивался сосудистый рисунок в области выявленного образования. Степень усиления (общая и по глубине) устанавливалась меньше той, при которой возникали артефакты цветового изображения. Это обеспечивало наибольшую чувствительность для выявления мелких сосудов с незначительной скоростью кровотока. В статистическую обработку включались сосуды протяженностью более 2 мм. После визуальной оценки сосудистого рисунка переходили к спектральному анализу кровотока. Положение датчика зависело от хода исследуемого сосуда и было произвольным. Спектральный

анализ кровотока проводился в сосудах, расположенных внутри образования и на границе с окружающими тканями (пограничные сосуды).

При изучении сосудистого рисунка узлового образования обращали внимание на следующие варианты:

1) наличие сосудов или аваскулярность образования;

2) характеристика сосудистой сети: количество сосудов в узле или сеть сосудов в подкожно-жировой клетчатке или в большой грудной мышце;

3) расположение сосудов в образовании (периферично или интранодулярно);

4) визуальная оценка спектра кровотока (артериальный, венозный).

При количественной оценке доплеровских спектров использовались следующие параметры: максимальная систолическая скорость (см/с); минимальная диастолическая скорость (см/с); IR (индекс резистентности); PI (пульсационный индекс). Расчеты проводились автоматически благодаря программному обеспечению прибора.

Пункционная биопсия проводилась под контролем линейных датчиков с частотой 7–12 МГц в строго асептических условиях в пункционном кабинете методом свободной руки.

Полученные результаты обрабатывались стандартными статистическими методами. Все количественные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm \sigma$. В тех случаях, когда данные не подчинялись нормальному распределению, они представлены как минимальное и максимальное значение, а также медианы (med, или 50-й процентиль).

Результаты исследования

Из 55 обращений «истинная гинекомастия» как окончательный диагноз оставлен у 47 (85,5%) человек. В 8 (14,5%) случаях окончательным диагнозом была «ложная гинекомастия» (липомастия).

У 47 юношей с подтвержденным диагнозом узла располагался: интимно ретроареолярно (рис. 1) – у 19 (40,4%) человек; в толще подкожно-жировой клетчатки (рис. 2) – у 28 (59,6%). Средний объем узла составил 3,72 (med – 1,33) см³.

Наиболее часто определялась полигональная форма узла (рис. 3), которая выявлена у 25 (53,2%) человек; плоскостная (рис. 4) – у 7 (14,9%), овоидная (рис. 5) – у 6 (12,8%), продолговатая по вертикальной оси (рис. 6) – у 5 (10,6%) и эллипсоидная (рис. 7) – у 4 (8,5%).

Преобладали нечеткие контуры образования (рис. 8), обнаруженные в 33 (70,2%) наблюдениях и сниженная экзогенность (рис. 9), которая отмечалась у 38 (80,9%) юношей. Структура чаще была неоднородной за счет перемежающихся изоэхогенных структурных компонентов с гиперэхогенными линейными и точечными

участками фиброзированной ткани, но без патологических включений (рис. 10), что зафиксировано в 33 (70,2%) узлах. Выводные протоки визуализировались (рис. 11) у 8 (17,0%) человек и у 3 (6,4%) встречались кисты и макрокальцинаты (рис. 12).

Отсутствие сосудов в образовании отмечалось в 37 (78,7%) случаях, что подтверждено как при картирова-

нии, так и на 3D-ангиосканировании, при котором была получена модель полной аваскуляризации (рис. 13).

Цветовое картирование указало на наличие сосудистой сети узла только у 10 (21,3%) человек. В 3 (30,0%) случаях выявлено 2 сосуда в узле (рис. 14), остальные случаи (70,0%) — монососуд узлового образования (рис. 15).



Рис. 1. Ретроареолярное расположение узла

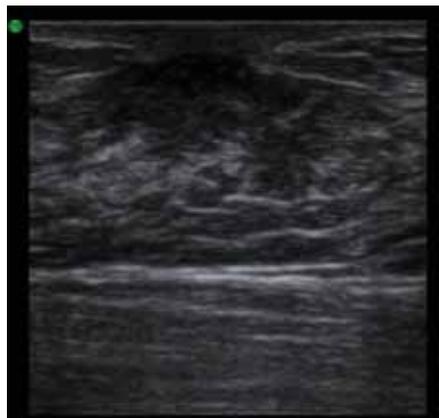


Рис. 2. Очаг гинекомастии в подкожно-жировой клетчатке



Рис. 3. Полигональная форма узла

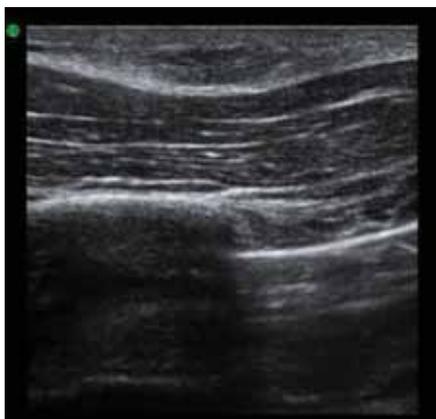


Рис. 4. Плоскостная форма узла



Рис. 5. Овоидная форма узла

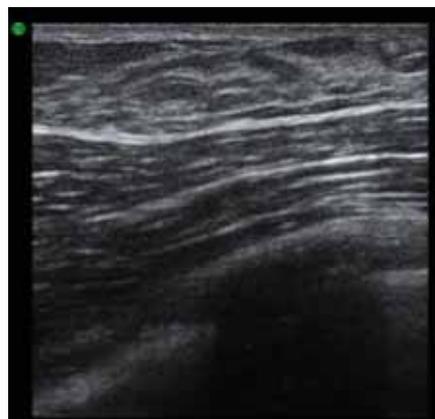


Рис. 6. Продолговатая форма узла

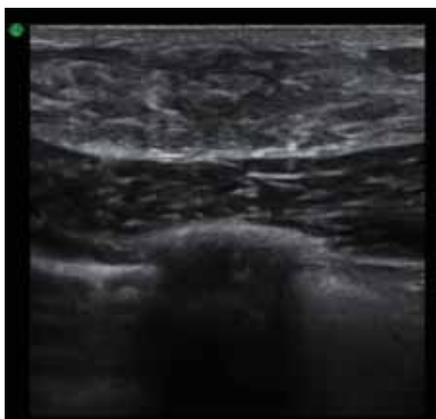


Рис. 7. Эллипсоидная форма узла



Рис. 8. Нечеткость контуров



Рис. 9. Снижение эхогенности



Рис. 10. Отсутствие патологических включений



Рис. 11. Выявление выводных протоков



Рис. 12. Наличие кист и макрокальцинатов

У 6 (60,0%) пациентов сосуды располагались перинодулярно (рис. 16), в 4 (40,0%) – интранодулярно (рис. 17), что также подтверждалось на трехмерной модели. Артериальный кровоток обнаружен в 2 (20,0%) случаях, остальные 8 (80,0%) – имели венозный характер. Диаметр венозных сосудов составлял от 0,27 до 0,34 мм (med – 0,31 мм). Диаметры артериальных сосудов были 0,25 и 0,21 мм с максимальной систолической скоростью 8,95 и 10,3 см/с соответственно; IR – 0,87 и 0,96; PI – 3,25 и 6,69. Максимальная венозная скорость колебалась от 5,8 до 10,6 см/с (med – 5,9).

Подавляющее большинство пациентов (78,7%) в пораженной грудной железе имели сосудистую сеть в подкожно-жировой клетчатке и большой грудной мышце (рис. 18). По данным цитологического исследования пунктата все представленные стекла содер-

жали клеточный состав, характерный для гинекомастии. Пролиферации клеточных элементов выявлено не было, что говорило об отсутствии объективных показаний к оперативному вмешательству. Характер пунктата распределился следующим образом:

- у 32 (68,0%) юношей клеточный состав соответствовал гинекомастии;
- у 13 (27,6%) пациентов пунктат содержал клетки, не позволяющие исключить гинекомастию;
- в 2 (4,4%) случаях на фоне единичных групп клеток эпителия с дистрофическими изменениями и единичных мелких «голых» ядер визуализировались обрывки нитей соединительной ткани, что при сопоставлении с клинической и визуальной инструментальной картиной расценивалось как проявление истинной гинекомастии.

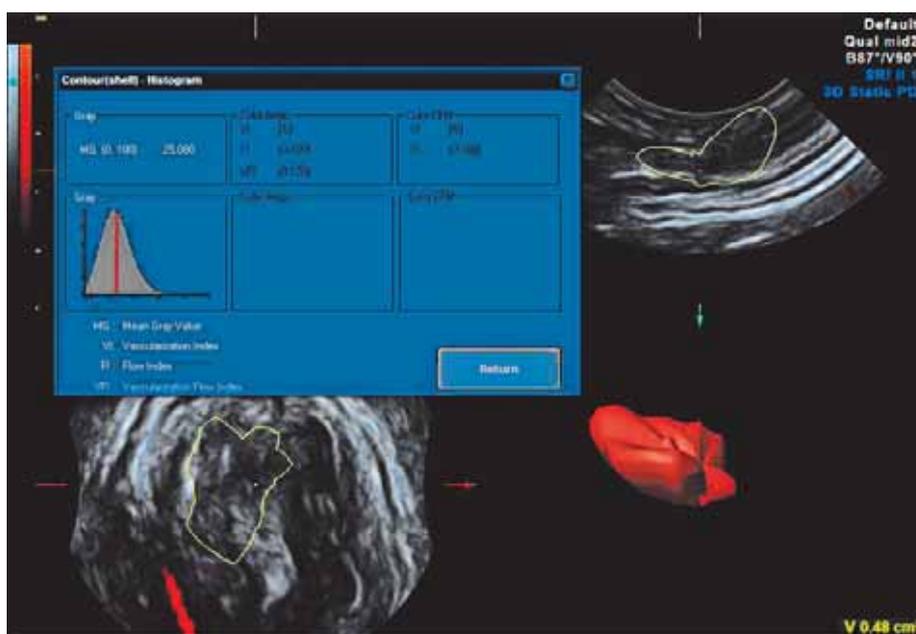


Рис. 13. Полная аваскуляризация

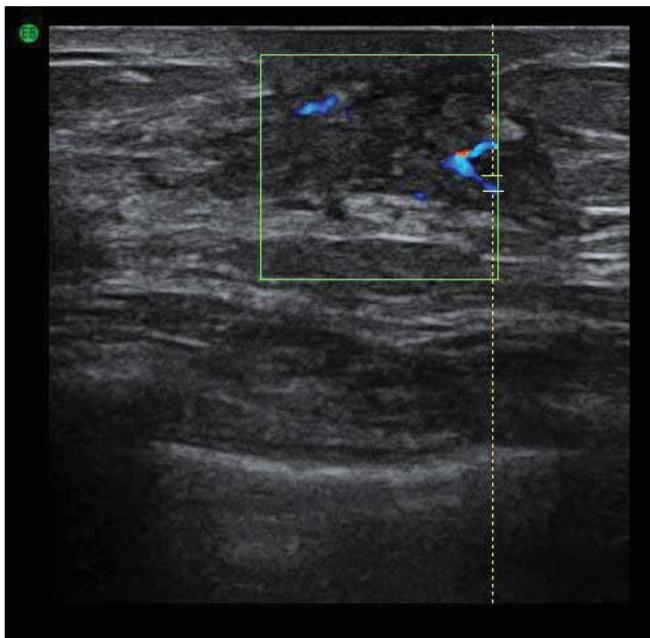


Рис. 14. Два сосуда в узле



Рис. 15. Монососуд в узле



Рис. 16. Перинодулярное расположение сосуда

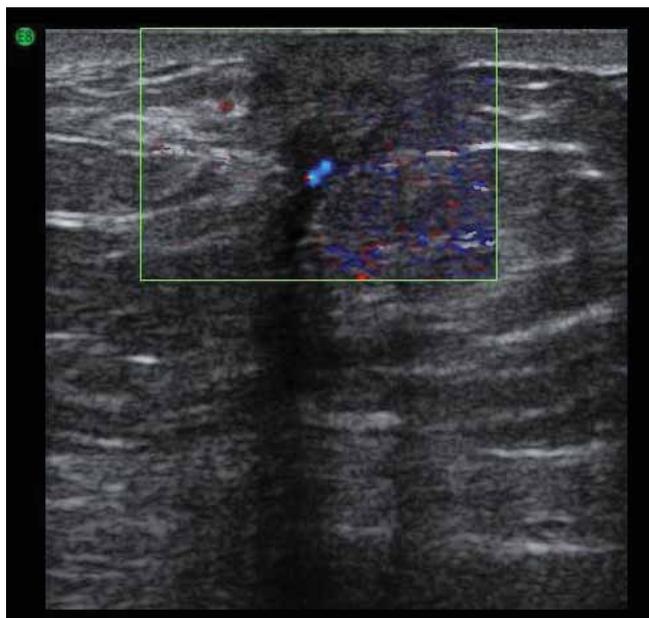


Рис. 17. Интранодулярное расположение сосуда

Обсуждение

Результатом данного исследования стал факт нахождения и изучения в ткани грудных желез у молодых людей уплотнений, которые могли быть или истинной, или ложной гинекомастией, поэтому требовалась дифференциальная диагностика для определения тактики ведения пациента.

Учитывая сходную клиническую картину, общие и хорошо выявляемые этиологические факторы, важно было найти и доказать действенность эхографии как

основного инструментального метода. В В-режиме в 100% случаев визуализировались различия между гипохогенными однородными пластами, заключенными в гиперэхогенные линейные включения соединительной ткани, как в капсулу, при липомастии и ретроареолярной неоднородной изоэхогенной структурой, практически всегда с акустическими эффектами, при истинной гинекомастии [6, 7]. Кроме того, небольшие размеры патологического образования в грудной железе вынуждают искать альтернативные данные о ее состоянии.



Рис. 18. Сосудистая сеть в подкожно-жировой клетчатке

В связи с этим решили изучить сосудистое русло образования грудной железы посредством энергетической и спектральной доплерографии. Логика была стандартная: чем активнее пролиферативные процессы, тем показательнее данные цветового картирования сосудистого русла. Метод основан на эффекте Доплера, заключающемся в том, что частота ультразвукового сигнала при отражении от движущихся структур изменяется в пропорции от скорости движения лоцируемого объекта вдоль оси сигнала [8].

Предполагалось, что кровоснабжение патологического образования в грудной железе могло характеризоваться полиморфизмом. Однако применение цветового картирования при изучении гинекомастии оказалось малоинформативно. Регистрировались низкоскорос-

тные преимущественно венозные сосуды, которые имели малый калибр и сильную извитость. Объемная реконструкция оказалась ценной для подтверждения степени васкуляризации и пункционной биопсии. При исследовании очагов гинекомастии у лиц возрастной группы до 25 лет локального усиления сосудистого рисунка не выявлено. В ходе проведения исследования не удалось получить зависимость данных ультразвуковой доплерографии (зоны усиления сосудистого рисунка, скопление интра- и перинодулярных сосудов) от распространенности процесса. Дифференциальную диагностику узловой патологии грудной железы в данной возрастной группе, опираясь на количественные критерии доплерографии, проводить не следует.

Неоспоримым фактом у врачей лучевой диагностики стал постулат, что приоритетом в диагностике заболеваний женской молочной железы является рентгеновская маммография [9]. Однако в оценке состояния мужской грудной железы лучше использовать эхографию. Данный неионизирующий метод исследования полностью безвреден для пациентов, атравматичен и позволяет проводить многократное динамическое наблюдение [10, 11]. При изучении очага гинекомастии установлено, что позадисосковая локализация в отличие от патологии в МЖ представляет существенную техническую сложность, чем ограничивает проведение маммографии у лиц мужского пола.

Выводы

1. Ультразвуковое исследование эффективно при подозрении на гинекомастию.
2. Используемый алгоритм позволил комплексно оценить очаг гинекомастии и дал возможность объективно убедиться в низкой активности образований.
3. Не получено зависимости данных доплерографии от распространенности процесса.
4. Применение цветового картирования не меняет тактики ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарутинов В.И., Лигирда О.Ф. Тактика лечения дисгормональных гиперплазий молочных желез с учетом патогенетических механизмов развития заболевания. Азерб журн онкол и смежн наук 2006; 10(1):98–106.
2. Черникова Е.Н. Некоторые особенности гормонального гомеостаза у мужчин с гинекомастией и раком грудной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рн/Д, 2004. С. 97.
3. Луценко А.Г. Пубертатная гинекомастия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев, 1991; 109.
4. Макимбетов Э.К., Головачев С.В., Султангазиева Б.Б. Эпидемиология рака грудной железы у мужчин. Вестн Рос асс радиол 2009; 1:203–4.
5. Ветшев П.С., Чилингарида К.Е., Новосёлова Н.В. Гинекомастия — клиника, диагностика и лечение. Хирургия 2002; 2:59–65.
6. Zelch S., Babcock D., Ballard E. Sonography of pediatric male breast masses: gynecomastia. *Pediatr Radiol* 2007; 34(12):952–7.
7. Живецкий В.А. Предопухольевые заболевания молочной железы в детском, подростковом и юношеском возрасте. Хирургия 1985; 7:66–8.
8. Трофимова Е.Ю., Франк Г.А., Пак Д.Д. и др. Ультразвуковое доплеровское картирование при раке молочной железы. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2001. С. 3–10.
9. Рожкова Н.И. Интервенционная радиология в клинической маммологии. Под ред. В.П. Харченко М.: Стром, 2006. С. 9–21.
10. Заболотская Н.В. Новые технологии ультразвуковой маммографии. М.: Стром, 2010. С. 148–50.
11. Заболотская Н.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний молочной железы. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар-М, 2003. С. 563–606.

Анамнестические особенности BRCA1-ассоциированного рака молочной железы у женщин молодого возраста

Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко, М.И. Нечушкин, Д.Н. Кравченко
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакт: Дмитрий Евгеньевич Автомонов dgino@yandex

Определенный научный интерес представляет группа больных репродуктивного возраста, у которых заболевание ассоциировано с носительством мутации в гене BRCA1. Различия в молекулярном патогенезе между BRCA-ассоциированным и спорадическим раком молочной железы (PMЖ) могут предполагать и наличие анамнестических особенностей присущих каждой из этих групп. Нами было установлено, что средний возраст у пациенток молодого возраста с положительным BRCA1 статусом составил $31,8 \pm 3,3$ года; в 40% случаев в семейном анамнезе у родственников I и II степени родства был выявлен PMЖ; в 40% случаев PMЖ был диагностирован во время беременности, лактации или в течение 1 года после завершения беременности; течение заболевания у больных молодого возраста с положительным BRCA1 статусом характеризуется 30% риском возникновения контралатерального PMЖ в течение первых 5 лет наблюдения.

Ключевые слова: рак молочной железы, молодой возраст, гены BRCA1/2, анамнестические особенности

Anamnesis peculiarities of BRCA1-associated breast cancer in young women

D.E. Avtomonov, A.A. Parokonnaya, L.N. Lyubchenko, M.I. Nechushkin, D.N. Kravchenko
Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A group of reproductive age patients whose disease is associated with the carriage of BRCA1 gene mutation is of scientific interest. Differences in the molecular pathogenesis between BRCA-associated breast cancer and sporadic counterpart might presuppose anamnesis features of each group as well. We have ascertained that the mean age in young age patients with positive BRCA1 status is 31.8 ± 3.3 years, in 40% of cases in the family history in the 1st and 2nd order relatives a breast cancer was identified, in 40% of cases breast cancer was diagnosed during pregnancy, breast feeding or 1 year post-pregnancy, the disease course in young BRCA1-positive patients is characterized by a 30% risk of contralateral breast cancer during the first 5 years of observation.

Key words: breast cancer, young age, BRCA1/2, anamnesis peculiarities

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться самым распространенным злокачественным новообразованием среди женского населения. Возникновение злокачественных новообразований в молодом возрасте позволяет предполагать наличие генетической предрасположенности к PMЖ у пациенток данной группы. Приблизительно в 5% случаев PMЖ в молодом возрасте возникает на фоне носительства герминальных мутаций генов BRCA1 или BRCA2. На долю мутаций в гене BRCA1 приходится 84%, в гене BRCA2 – только 0,5% [2]. В остальных случаях заболевание возникает спорадически и не имеет генетической предрасположенности.

Гены BRCA1 и BRCA2 являются супрессорными генами с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. По данным Breast cancer linkage consortium (BCLC 1999 г., 2003 г.), мутации этих генов увеличивают общий риск развития PMЖ в течение жизни до 85%. При наличии мутации в гене BRCA1 риск развития

PMЖ в возрасте до 50 лет составил 33–50% [3, 4]. Также в 28–44% его мутация увеличивает риск развития рака яичников (РЯ) вне зависимости от возраста [3, 4, 9, 12].

Различия в молекулярном патогенезе между BRCA-ассоциированным и спорадическим PMЖ, могут предполагать и наличие анамнестических особенностей присущих каждой из этих групп.

Так, по данным отечественных ученых, при оценке «возрастзависимой» пенетрантности пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена BRCA1, отмечен в возрастной период 35–39 лет. Тогда как в группе больных – носителей мутаций гена BRCA2 – повышение заболеваемости наблюдается в 43 и 54 года [1].

В исследовании W. Dupont et al. (1985), основанном на наблюдении женщин в течение 17 лет ($n = 3303$), было показано, что наличие в семье больных родственниц I степени родства, страдающих PMЖ, повышает риск развития этого заболевания в 2,5 раза как при наличии атипической гиперплазии, так и без нее. С точки зрения авторов, отягощенный

семейный анамнез незначительно повышает риск развития заболевания у женщин без пролиферативных изменений ткани МЖ, но наличие кальцинатов и отягощенный семейный анамнез значительно повышают риск развития РМЖ, что и является основанием для включения таких женщин в «группу риска» [6].

В исследовании J. Kotsopoulos (2005) у носительниц мутаций в гене *BRCA1* с началом менархе в возрасте 14–15 лет риск РМЖ был на 54% ниже по сравнению с женщинами с началом менструаций в возрасте 11 лет и ранее. При *BRCA2*-мутации такой зависимости не было обнаружено [13]. Данные исследований, посвященных анализу влияния родов, аборт, а также возраста первой и последующих беременностей у больных, носителей мутаций генов *BRCA*, чрезвычайно противоречивы. По данным E. Friedman et al. (2006), количество абортов не влияет на риск РМЖ у носительниц *BRCA1/2* мутаций [7], также как и возраст первых родов, в отличие от общей популяции, не увеличивает риск рака [8]. Число родов > 4, по данным С.А. Cullinane (2005), снижает риск рака у носительниц *BRCA1*-мутации. При *BRCA2*-мутации риск повышается при большем количестве родов, особенно на 2-й год после беременности [5]. Лактация в течение > 1 года также снижает риск РМЖ у носительниц мутации *BRCA1* [10]. Однако другие авторы считают, что такие особенности анамнеза, как роды в молодом возрасте, которые признаны фактором защиты от рака, не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации *BRCA1/2*. По мнению Н. Jernstrom (1999), рожавшие женщины, носительницы мутаций *BRCA*, существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в молодом возрасте до 40 лет, чем нерожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [11]. Таким образом, беременность увеличивает риск развития РМЖ у женщин репродуктивного возраста – носителей мутации *BRCA1/2*. Т. Rebbeck (2001), не ограничивая выборку по возрасту, показал более высокий риск развития РМЖ у носителей мутаций *BRCA*, которые не имели детей или родили первого ребенка после 30 лет, по сравнению с пациентками, родившими в более молодом возрасте. В этой выборке 82,6% составили носители мутаций гена *BRCA1* [16]. Таким образом, и в этом вопросе данные чрезвычайно противоречивы.

Особенности развития заболевания у молодых носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* проявляются и в более высоком риске развития контралатерального РМЖ. Среди *BRCA1*-позитивных женщин, которые были моложе 40 лет на момент диагноза первой опухоли, рак 2-й МЖ в последующие 25 лет развился в 62,9% случаев, в то время как среди женщин, которые на момент диагноза первой опухоли были старше 50 лет, опухоль 2-й МЖ возникла всего у 19,6% случаев [14]. В работе Н.И. Поспеховой и соавт. (2010) показано, что у больных РМЖ, диагностированным

в возрасте до 40 лет, развитие контралатерального РМЖ в 73% случаев обусловлено наличием мутаций в гене *BRCA1*. Таким образом, патологический *BRCA*-генотип определяет высокий риск развития двустороннего РМЖ у больных молодого возраста. В целом риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций гена *BRCA1* составляет 64% в возрасте до 70 лет [15]. По данным М.К. Graeser et al. (2009), кумулятивный риск развития рака 2-й МЖ через 25 лет после выявления первого рака среди членов *BRCA1* или *BRCA2*-позитивных семей составил 47,4%. У носителей *BRCA1*-мутаций, страдающих РМЖ, риск развития рака 2-й МЖ был в 1,6 раза выше, чем у носителей *BRCA2*. Молодой возраст на момент выявления первой опухоли был связан с более высоким риском возникновения рака 2-й МЖ у женщин, наследующих мутации гена *BRCA1*. У женщин с мутацией гена *BRCA2* тоже выявлена некоторая тенденция к увеличению риска развития контралатерального РМЖ [14].

Таким образом, определенный научный интерес представляет расширение знаний об анамнезе пациенток носителей мутаций в генах *BRCA1/2*.

Материалы и методы

В проведенном нами исследовании использовались данные по больным в возрасте до 35 лет ($n = 117$), находившимся на стационарном лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1992 по 2012 г., которым проводилось молекулярно-генетическое исследование генов *BRCA1*, *BRCA2*, мутации которых предрасполагают к развитию РМЖ. Данный вид молекулярно-генетического исследования также проводился больным ранее леченным по поводу РМЖ, приходившим в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН для контрольного обследования. Диагноз «рак молочной железы» ставился на основании комплексного обследования.

По результатам молекулярно-генетического исследования было установлено, что мутации в гене *BRCA1* были выявлены у 30 (25,6%) пациенток, а у 87 (74,4%) больных мутаций в генах *BRCA1/2* выявлено не было. Нами не было выявлено ни одной мутации в гене *BRCA2* у пациенток, возраст которых на момент постановки диагноза не превышал 35 лет. Таким образом, сравнительный анализ анамнестических особенностей проводился между 2 группами больных: I группа – пациентки, с мутацией в гене *BRCA1*; II группа – пациентки, у которых мутации в гене *BRCA1* (спорадический РМЖ) отсутствовали. Данная группа в нашем исследовании являлась контрольной.

Результаты исследования

У 30 пациенток с наличием мутации в гене *BRCA1* средний возраст составил $31,8 \pm 3,3$ года (95%; ДИ 30,6–33,0); медиана – 32,5 года. В контрольной группе

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от возраста на момент постановки диагноза РМЖ

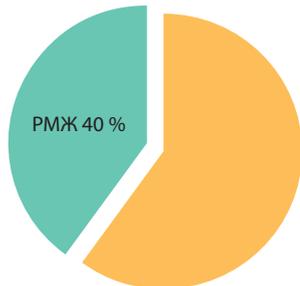
Возраст, лет	Группы больных РМЖ			
	BRCA1-ассоциированный РМЖ		Спорадический РМЖ	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
20–25	0	0	7	8,1
25–30	10	33,3	19	21,8
30–35	20	66,7	61	70,1
<i>Всего</i>	30	100	87	100

средний возраст составил $30,3 \pm 3,4$ года (95 %; ДИ 29,5–31,0); медиана – 31,0 год. Нами была получена статистически значимая разница между средними значениями возраста в 2 исследуемых группах ($p = 0,0198$), однако она не являлась существенной. Наибольшее число пациенток с диагностированным РМЖ, как в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, так и в контрольной группе, пришлось на возрастной период от 30 до 35 лет: 66,7 % ($n = 20$) и 70,1 % ($n = 61$) ($p = 0,769$) (табл. 1).

Онкологически отягощенная наследственность в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ встречалась практически в 2 раза чаще, чем в контрольной группе: 50 % ($n = 15$) и 26,5 % ($n = 23$) соответственно ($p = 0,01$). В 12 (40,0 %) случаях в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ было известно о заболевании РМЖ у родственников пациенток I и II степени родства по женской линии (матерей, сестер, бабушек). В контрольной группе случаи РМЖ в семейном анамнезе отмечались в 8 (9 %) случаях, что значительно меньше ($p < 0,001$) (см. рисунок).

Средний возраст начала менархе в 2 исследуемых группах был приблизительно равен и в среднем составлял $12,7 \pm 0,9$ года (95 % ДИ 12,5–12,9; 11–16 лет). Медиана возраста начала менструальной функции в обе-

Доля семейного накопления BRCA1



BRCA1-ассоциированный рак

Доля семейного накопления РМЖ в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ

Таблица 2. Наличие гинекологической патологии

Гинекологическая патология	Группы больных РМЖ			
	BRCA1-ассоциированный РМЖ		Спорадический РМЖ	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Миома матки	2	6,7	0	0
Хронический аднексит	3	10,0	3	3,4
Хорионкарцинома матки	1	3,3	0	0
Эрозия шейки матки	2	6,7	5	5,8
Кисты яичников	3	10,0	5	5,8
Эндометриоз	1	3,3	1	1,2
Сопутствующих заболеваний нет	18	60,0	72	83,7
<i>Всего</i>	30	100	86	100

их группах равнялась 13 годам (интерквартильный размах (ИР) 12–13).

Беременность в анамнезе в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ была у 86,6 % ($n = 26$) пациенток, у 13,3 % ($n = 4$) беременностей не отмечено. В контрольной группе 80,4 % ($n = 70$) пациенток также имели беременность в анамнезе, а у 19,5 % ($n = 17$) беременностей не отмечено. Среднее количество беременностей в I группе составило $3,34 \pm 3,2$ (95 % ДИ 2,1–4,5), во II группе – $2,1 \pm 1,7$ (95 % ДИ 1,7–2,4). Медиана беременностей в обеих группах составила 2. Роды наблюдались в среднем как в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ, так и в контрольной группе в одинаковом количестве. Медиана количества срочных родов в обеих группах составила 1.

В нашем исследовании мы выявили, что из пациенток, у которых РМЖ был диагностирован во время беременности ($n = 20$), лактации или в течение 1 года после завершения беременности, у 12 (60 %) была выявлена мутация в гене BRCA1, а у 8 (40 %) мутации выявлено не было. Хотя мы и не получили статистически значимой разницы в частоте выявления мутации в гене BRCA1, у пациенток с диагностированным РМЖ на фоне беременности наблюдается тенденция к тому, что РМЖ возникает на фоне беременности чаще у пациенток – носителей мутации в гене BRCA1 по сравнению с пациентками с отсутствием мутации в данном гене. При дальнейшем анализе было установлено, что в группе BRCA1-ассоциированного РМЖ ($n = 30$) в 40 % ($n = 12$) РМЖ был диагностирован во время беременности, лактации или в течении 1 года после завершения беременности, в то время как в контрольной

группе РМЖ, диагностированный на фоне беременности ($n = 87$), был отмечен в 9,2% ($n = 8$). Разница между группами статистически значима ($p = 0,002$).

Сопутствующие патологические заболевания репродуктивной системы в группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ встречались у 40% ($n = 12$) больных, у 20,0% ($n = 6$) это были патологические процессы, связанные с яичниками. В контрольной группе цифры составили 16,3% ($n = 14$) и 9,2% ($n = 8$) соответственно. Различия между группами статистически не значимы ($p > 0,05$) (табл. 2). Таким образом, хотя нами и не было выявлено ни одного случая РЯ в семейном анамнезе у родственников I и II степени родства, большей процент случаев патологических состояний, связанных с яичниками, в группе *BRCA1*-ассоциированного рака позволяет причислить этих больных к группе повышенного риска возникновения РЯ в будущем.

В группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ из 30 наблюдений в 30,0% ($n = 9$) был выявлен рак 2-й МЖ, в контрольной группе этот показатель составил 5,7% ($n = 5$) из 87 наблюдений. Различия между группами статистически значимы ($p < 0,01$). Медиана наблюдения до возникновения рака 2-й МЖ в группе *BRCA1*-ассо-

циированного РМЖ составила 70 мес (ИР 43–122), у пациенток из контрольной группы медиана наблюдения составила 31 мес (ИР 18–104). Различия между медианами наблюдения до выявления рака 2-й МЖ в 2 группах статистически незначимы ($p = 0,504$).

Выводы

Анамнестическими особенностями РМЖ у пациенток молодого возраста с положительным *BRCA1*-статусом являются:

- 1) средний возраст $31,8 \pm 3,3$ года, медиана 32,5 года;
- 2) в 40% случаев в семейном анамнезе у родственников I и II степени родства был выявлен РМЖ (в контрольной группе в 9,0%);
- 3) в 40% случаев РМЖ был диагностирован во время беременности, лактации или в течении 1 года после завершения беременности (в контрольной группе в 9,2%);
- 4) течение заболевания у больных молодого возраста с положительным *BRCA1*-статусом характеризуется 30% риском возникновения контралатерального РМЖ в течение первых 5 лет наблюдения.

Работа частично поддержана грантом Министерства образования и науки Российской Федерации 16.512.11.2094.

ЛИТЕРАТУРА

1. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственном раке молочной железы. *Рак молочной железы*. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: Издательство РАМН, 2005. С. 198–209.
2. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г. и др. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* у больных органоспецифичным раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция). *Мол биол* 2007;41(1): 37–42.
3. Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer* 1999;91:1310–6.
4. Breast Cancer Linkage Consortium. *Familian Cancer* 2003;2(3–4):18–32.
5. Cullinane C.A., Lynch H.T., Narod S.A. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in *BRCA1/BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;20;117(6):988–91.
6. Dupont W., Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312: 146–51.
7. Friedman E., Kotsopoulos J., Lynch H.T., Rosen B. Spontaneous and therapeutic abortions and the risk of breast cancer among *BRCA* mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006;8(2):15.
8. Fishman J., Fukushima D., Lynch H.T. et al. Plasma hormone profiles of young women at risk for familial breast cancer. *Cancer Res* 1978;38(2):4006–11.
9. Hampl M., Plaschke J., Burgemeister R. et al. Sequence analysis of *BRCA1* gene in young breast cancer patients and/or positive family history. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 1998. P. 267–72.
10. Jernstrom H., Lynch H.T., Narod S.A. Breast-feeding and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;21;96(14):1094–8.
11. Johansson O., Rastam J., Borg A. et al. Sunital of *BRCA1* breast and ovarian cancer in patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):397–404.
12. Johnson S.M., Shaw J.A., Walker R.A. Sporadic breast cancer in young women: prevalence of loss of heterozygosity at p53, *BRCA1* and *BRCA2*. *Int J Cancer* 2002; 98(2):205–9.
13. Kotsopoulos J., Lubinski J., Lynch H.T., Narod S.A. Age at menarche and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Cancer Causes Control* 2005;16(6):667–74.
14. Graeser M.K., Christoph E., Rhiemet K. et al. Contralateral Breast Cancer Risk in *BRCA1* and *BRCA2* Mutation Carriers? *J Clin Oncol* 2009;27(35):25–30.
15. McDonnell S., Schaid D., Myers J. et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3938–43.
16. Rebbeck T., Friebel T., Lynch H. et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1055–62.

Тактика при ювенильных кистах молочных желез

Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин

МАУ Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург;
кафедра онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия»
Минздрава России, Екатеринбург

Контакты: Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

Из 62 пациенток в возрасте 10–17 лет, наблюдавшихся в Городском маммологическом центре г. Екатеринбурга, 27 прооперированы хирургами по поводу кист околососковой зоны с кровоизлияниями и нагноениями. Произведены инцизии и дренирование. Пролечены маммологами в щадящем режиме (пункция + противовоспалительное лечение) 35 пациенток. В 1-й группе у половины развились рубцовые деформации, втянутость сосков, что в последующем серьезно осложнило лактацию. Сберегательная тактика маммологов обеспечила во всех случаях выздоровление без осложнений.

Ключевые слова: детская маммология, молочная железа, ювенильные кисты

Tactic for juvenile breast cysts

G.Kh. Khanafiyev, S.A. Berzin

State Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg;
Department of Oncology and Medical Radiology, Ural State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

From 62 patients 10–17 years, observed in the City mammalogy centre of Ekaterinburg 27 operated surgeons about the cysts periareolare zone with bleeding disorders and purulentes. Made incise and drainage. 35 patients treated of mammologis in the power saving mode (puncture + anti-inflammatory medication). In the first group in half of the developed cicatricial deformations, indrawn papilla her Breasts, which subsequently seriously complicated lactation. Savings tactics for mammologis provided in all cases of recovery with no complications.

Key words: children's mammalogy, mamma, juvenile cysts

Введение

Таким специалистам, как детские гинекологи, онкологи, детские эндокринологи, детские хирурги, подростковые врачи, нередко приходится решать вопросы оказания помощи девочкам с различного рода нарушениями со стороны молочных желез (МЖ). Сложность их решения заключается в необходимости дифференцировать действительную патологию и естественные возрастные изменения, которые составляют часть нормального «пубертатного сценария».

МЖ — парный орган эктодермального происхождения, отличающийся высокой чувствительностью, как к экзогенным, так и к эндогенным факторам, в частности конституционально-наследственным. Начало роста МЖ (ультразвуковое исследование (УЗИ) — картина формирующихся МЖ) совпадает с препубертатной фазой периода полового созревания, что у девочек происходит в возрасте 8–10 лет. Далее МЖ формируются перемежающимися темпами. Первый период ускоренного роста приходится на возраст в 12 ± 2 года, 2-й — на возраст в 15 ± 2 , и 3-й — на 22 ± 2 года. В развитии основных тканевых компонентов МЖ прослеживается определенная последовательность. Так, сначала превалирует развитие сосудов (сплетения в пределах ареол), далее пролиферирует строма — как опорная, так и перигландулярная, затем появляется жировой компонент МЖ. Начиная с 15 лет

становится заметным железистый компонент, достигающий максимального развития в 20–25 лет. Процессы дифференциации первоначально охватывают периферию органа, распространяясь к центру. На клеточном уровне происходит пролиферация альвеолярного и протокового эпителия.

Развитие МЖ находится под контролем нейрогуморальных факторов, таких как фолликулостимулирующие, лютеинизирующий, стероидные, тиреоидные гормоны, пролактин, инсулин, эпидермальный фактор роста, простагландины, биологические амины, и т. д. Рост МЖ в пубертатный период стимулируется вначале эстрогенами, затем гестагенами. Эстрогены обеспечивают развитие сосудистой сети, соединительно-тканной стромы и пролиферацию протокового и альвеолярного эпителия. Гестагены вызывают развитие железистой ткани, увеличение числа альвеол и долек, при этом сдерживая пролиферативную активность. Пролактин и соматотропный гормон стимулируют лактоциты, увеличивая концентрацию тканевых рецепторов. Тиреоидные и надпочечниковые гормоны (кортизол) содружественно с другими тоже стимулируют развитие МЖ [1–3].

Баланс факторов, определяющих функциональное состояние МЖ в динамике нормального полового созревания, иногда нарушается, что обуславливают патологические процессы. Доля юных пациенток с за-

болеваньями МЖ составляет 5–12% из числа обращающихся за консультативной помощью. Разновидности выявляемой у них патологии можно разделить на редко встречающиеся (амастия, листовидная цистосаркома, рак МЖ) и часто встречающиеся (разноразмерность желез, мастодиния, дисгормональные дисплазии) [4]. Среди последних у девочек-подростков в 6% случаев встречаются своеобразные кистозные образования сосковой зоны. По особенностям их течения они могут быть выделены в отдельную группу патологии МЖ под названием «ювенильные кисты». Они возникают и существуют только в переходном возрасте и с окончанием пубертатного периода самопроизвольно исчезают. Распознаются эти кисты физикально, как умеренно-болезненные плотно-эластические образования, располагающиеся в субареолярной зоне. При выраженном воспалительном процессе необходимо проводить дифференциальную диагностику с внутрикистозным кровоизлиянием, так как в обоих случаях может иметь место гиперемия кожных покровов над пальпируемым образованием. Диагностировать ювенильные кисты МЖ и происходящие в них процессы (воспаление, нагноение, кровоизлияние) помогает ультразвуковая диагностика. На УЗИ кисты выглядят как полостные образования, с гладкими и тонкими стенками. Кроме того, уточнить характер содержимого кист, включая клеточный состав, можно, используя лечебно-диагностическую аспирационную тонкоигольную пункционную биопсию.

Для ювенильных кист характерны двусторонний процесс, склонность к воспалению, нагноению и внутрикистозным кровоизлияниям. Они требуют особенной лечебной тактики, так как в результате неадекватного лечения возникает травматизация и рубцовая деформация (обтурация) протоков, которые в дальнейшем, в период лактации, создают предпосылки для развития лактостаза и мастита. Последним способствуют также втянутые соски, развившиеся вследствие ювенильного галактофорита или воспалительных изменений в области ареолы.

Целью нашей работы явились оценка проводимых в настоящее время по отношению к ювенильным кистам МЖ лечебных манипуляций и выбор наиболее рациональной тактики для профилактики рубцовой деформации протоков, втянутых сосков, а в перспективе — лактостаза и других проблем грудного вскармливания.

Материалы и методы

В период с 1998 по 2008 г. в Маммологическом центре г. Екатеринбурга наблюдались 62 пациентки с ювенильными кистами МЖ в возрасте от 10 до 17 лет. Из них 27 были ранее прооперированы хирургами в амбулаторных условиях с диагнозами: «нагноившаяся киста МЖ», «абсцесс МЖ», «нагноившаяся гема-

тома МЖ», «гематома МЖ». Проводимое лечение заключалось во вскрытии просвета кист и дренировании их полостей. Другие 35 пациенток с такой же патологией пролечены маммологом. У них определялся характер кистозного содержимого, которое эвакуировалось исключительно путем тонкоигольной пункции. При наличии воспалительных явлений назначался цифран в дозе 250–500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, местно — повязки с противовоспалительными препаратами (индометациновая мазь, нимулид-гель, кетопрофен-гель), мочегонные травы (канефрон). При отсутствии воспаления осуществлялось только наблюдение. В обеих группах пациенток мы сравнили результаты проведенного лечения.

Результаты

Из 17 пациенток, прооперированных хирургами, в период от 6 до 12 мес со дня операции (лечения), обратились к маммологу с клиникой: рецидива заболевания — 7 человек, с наличием кисты в области послеоперационного рубца — 10 и наличием кистозных образований в другой МЖ — 10. У половины обратившихся после операции пациенток имело место втяжение соска и грубый послеоперационный рубец с деформацией ареолярной зоны. В дальнейшем все они находились под наблюдением маммолога, и у 15 женщин, перенесших операцию в детском или юношеском возрасте, возникли трудности в период лактации: лактостаз ($n = 8$), угрозы развития мастита ($n = 7$), вплоть до вынужденного отказа от грудного вскармливания ($n = 3$).

Обратившиеся к маммологам пациентки с ювенильными кистами ($n = 35$) были успешно пролечены по вышеописанной схеме: тонкоигольная аспирационная биопсия, противовоспалительная терапия, рассасывающие мази. В оперативном лечении необходимости не возникло ни у одной больной.

Маммологами были пролечены и 27 ранее прооперированных пациенток, обратившихся с осложнениями. При наличии рубцовых деформаций протоков и паренхимы или при развитии келоидных рубцов больным назначались рассасывающие мазевые повязки (галадерм, тизоль с лидазой). Двух пациенток пришлось подвергнуть оперативному лечению для иссечения рубцов и ликвидации втянутости соска. Но ликвидировать рубцовые деформации и втяжение соска удалось только у 9 (30%) больных.

Контроль за результатами проводимого лечения осуществлялся 1 раз в 3, 6, 12 мес с помощью УЗИ. При развитии рецидива кист у 5 пациенток снова проводилась аспирация кистозного содержимого и дальнейшее лечение по схеме до полного выздоровления.

Физикальная и УЗИ-картина паренхимы и протоков МЖ у пролеченных нами пациенток (отсутствие тяжелей, деформаций, дуктоэктазий, склероза и гиали-

ноза) позволяет надеяться, что лактация в последующем у них будет нормальной.

Таким образом, кистозные образования центральной (сосковой) зоны МЖ у девочек в детско-юношеском возрасте (ювенильные кисты) являются особыми заболеваниями или состояниями этого органа. Как правило, после преодоления пубертатного периода ювенильные кисты исчезают самостоятельно. При неосложненном их течении каких-либо лечебных мероприятий не требуется. Необходимость в них может возникнуть лишь при нагноении, кровоизлиянии или появлении болей в связи с растяжением просвета секретом. И эти мероприятия должны быть, во-первых, своевременными, а во-вторых, максимально щадящими для того, чтобы не допустить рубцовых деформаций в сосковой зоне и последующих проблем грудного вскармливания.

Выводы

1. Кистозные образования сосковой зоны у девочек в детско-юношеском возрасте (ювенильные кисты) – особые заболевания (состояния) МЖ, возникающие как результат временного гормонального дисбаланса.

2. Самопроизвольное исчезновение ювенильных кист после завершения пубертатного периода позволяет не назначать лечения при неосложненном их течении и осуществлять только наблюдение.

3. При осложнениях течения ювенильных кист, кровоизлияниях в просвет, нагноениях, лечебные мероприятия должны быть максимально щадящими. Содержимое кист следует удалять пункциями, чтобы не нарушить целостность выводящих протоков сосковой зоны МЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. М.: Медицина, 1990.
2. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа. Гинекология 2000;2(5)133–6.
3. Телунц А.В. Развитие молочных желез у девочек. Маммология 1994;4:7–11.
4. Гуркин Ю.А. Акушерство и женские болезни. СПб., 2000. Т. XLIX. Вып. 3.

Выбор адъювантной лекарственной терапии на основе молекулярной классификации рака молочной железы

Н.С. Бесова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Наталия Сергеевна Бесова besovans@mail.ru

На основе молекулярно-генетического анализа выделено несколько биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ): люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и базальноподобный (включая и трижды негативный: ТН РМЖ). В клинической практике для идентификации биологических подтипов РМЖ используются суррогатные клинико-морфологические критерии, включающие иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена и прогестерона, гиперэкспрессии и/или амплификации HER2, Ki-67 или степени злокачественности опухоли (G). Биологические подтипы различаются по биологическому течению и чувствительности к разным видам системного лечения, что требует различной терапевтической тактики. В статье представлена тактика адъювантной терапии РМЖ в зависимости от биологического подтипа опухоли согласно рекомендациям 12-й Международной конференции по лечению РМЖ (Сант-Галлен, 2011 г.), рассмотрено место таксанов.

Ключевые слова: рак молочной железы, биологические подтипы, адъювантная химиотерапия, таксаны

Choice of adjuvant drug therapy on the basis of the molecular classification of breast cancer

N.S. Besova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Molecular genetic analysis identified some biological subtypes of breast cancer (BC): luminal A, luminal B, HER2 positive, and basal-like (including triple negative). The surrogate clinical and morphological criteria including the immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors, the hyperexpression and/or amplification of HER2, Ki-67, or tumor grade (G) are used to identify the biological subtypes of BC in clinical practice. The biological subtypes are distinguished by their biological course and susceptibility to various systemic treatments, which requires different therapeutic tactics. The paper presents tactics of adjuvant therapy for BC in relation to its biological subtype according to the recommendations of the 12th St. Gallen International Breast Cancer Conference (2011) and considers the place of taxans.

Key words: breast cancer, biological subtypes, adjuvant chemotherapy, taxans

В настоящее время доказано, что рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенным заболеванием. Созданная на основе генетического анализа [1–3] с последующей соответствующей интерпретацией данных иммуногистохимического исследования [4–7] опухоли молекулярная классификация выделяет несколько биологических подтипов РМЖ. Выделенные биологические подтипы различаются по эпидемиологическим факторам риска развития [8–9], биологическому течению [10–12] и чувствительности к разным видам системного и местного лечения [13–18]. Имеющиеся различия закономерно требуют и различной терапевтической тактики. Для достижения максимального эффекта и минимизации токсичности выбор лекарственной терапии при РМЖ должен учитывать гетерогенность заболевания и основываться на биологических подтипах (рис. 1).

Именно такой подход к выбору адъювантной терапии исходно операбельного РМЖ и был рекомендован

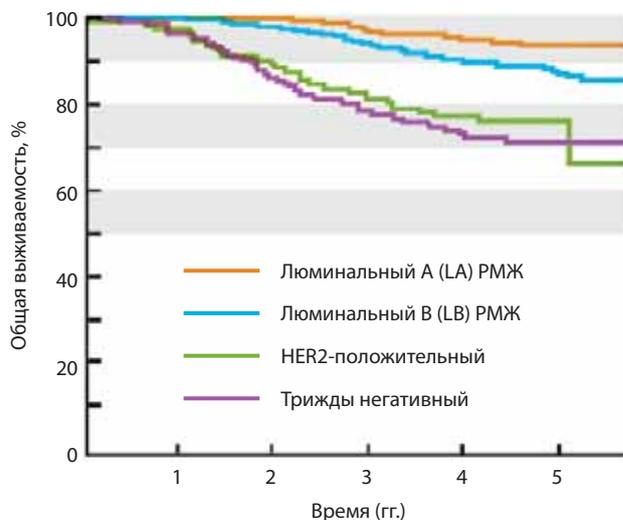


Рис. 1. Общая выживаемость больных операбельным РМЖ в соответствии с биологическими подтипами

Таблица 1. Суррогатные критерии определения биологических подтипов РМЖ

Биологический подтип РМЖ	Клинико-морфологические суррогатные критерии	Примечания
Люминальный А	ЭР и/или ПР-положительные HER2-негативный Ki-67 — низкий ($\leq 14\%$)	Граница Ki-67, имеющая прогностическое значение, была определена путем сравнения с данными генетического исследования. Чрезвычайно важен контроль качества определения Ki-67 на местах
Люминальный В	HER2-негативный	Если определение Ki-67 невозможно или не выполняется, в качестве альтернативного показателя уровня пролиферативной активности для разделения на люминальный А и HER2-негативный (люминальный В) подтипы может быть использовано определение степени злокачественности опухоли
	ЭР и/или ПР-положительные HER2-негативный Ki-67 — высокий ($>14\%$)	
	HER2-положительный	
Erb-B2 гиперэкспрессия	HER2-положительный (нелюминальный)	—
	ЭР и ПР-негативные HER2-положительный	
Базальноподобный	ТН (протоковый)	Приблизительно в 80 % случаев имеется совпадение между ТН РМЖ и базальноподобным, но ТН РМЖ включает также и некоторые особые гистологические типы, такие как медуллярная и аденокистозная карцинома с низким риском развития отдаленных метастазов. Окрашивание на базальные кератины хотя и помогает выделить истинно базальноподобные опухоли, но для общей клинической практики не рекомендуется
	ЭР и ПР-негативные HER2-негативный	

Примечание. ПР — рецепторы прогестерона, ЭР — рецепторы эстрогена.

консенсусом экспертов на 12-й Международной конференции по лечению РМЖ, прошедшей в Сант-Галлене в марте 2011 г. [19].

В связи с тем, что анализ экспрессии генов в опухоли доступен далеко не всем лечебным учреждениям, для определения биологических подтипов опухоли предложено использовать более простую классификацию, в основе которой лежат клинико-патологические критерии. Подгруппы РМЖ, выделенные таким образом по клиническому течению и чувствительности к лекарственной терапии, аналогичны (хотя и не полностью идентичны) генетически детерминированным, и позволяют вырабатывать оптимальную лечебную тактику.

Для идентификации биологических подтипов РМЖ рекомендуется иммуногистохимическое определение рецепторов эстрогена и прогестерона, гиперэкспрессии и/или амплификации онкогена человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) и маркера клеточной пролиферации Ki-67. При невозможности определения Ki-67 в качестве альтернативы может быть использована гистологически определяемая степень злокачественности опухоли (G).

На основании полученных результатов выделяют люминальный А, люминальный В, HER2-положительный

и базальноподобный (включая и трижды негативный (ТН) РМЖ) биологические подтипы (табл. 1).

Как правило, на выбор адъювантной системной терапии оказывает влияние множество факторов. Во-первых, это факторы, характеризующие опухоль: распространенность процесса в соответствии с международной классификацией злокачественных опухолей по системе TNM (размер опухоли, количество пораженных метастазами лимфатических узлов (ЛУ), наличие отдаленных метастазов), вероятность развития рецидива болезни на основании рецепторного статуса и морфологических данных (степень злокачественности, наличие раковых эмболов в сосудах, опухолевая инвазия кровеносных и лимфатических сосудов, периневральная опухолевая инвазия). Во-вторых, факторы, характеризующие пациентку: возраст, менструальный статус, наследственность, характер сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет). В-третьих, предпочтения самой больной. В-четвертых, экономические и социальные факторы, определяющие уровень развития медицины, доступность современных лекарственных препаратов и медицинской помощи.

Биологические подтипы РМЖ включают в себя многие прогностические и предиктивные факторы развития болезни и чувствительности к лечению. В связи

с этим, по мнению большинства экспертов, при выборе оптимального адъювантного лечения нет необходимости в отдельном учете размеров опухоли, наличия сосудистой или периневральной экстраинвазии, возраста больной, так как эти параметры уже интегрированы в понятие «биологический подтип РМЖ».

Обсуждая вопрос о включении химиотерапии (ХТ) в план адъювантного лечения, эксперты пришли к заключению, что показаниями для ее назначения являются высокая степень злокачественности опухоли, высокая пролиферативная активность по Ki-67, низкий гормонорецепторный статус, положительный HER2-статус и ТН (т. е. безрецепторный) статус опухоли.

Люминальный А подтип является наименее чувствительным к ХТ, которая, по мнению 89 % экспертов, показана только при метастатическом поражении 4 и более подмышечных ЛУ; при этом может быть использован любой из известных комбинированных режимов. Основной массе больных показана адъювантная эндокринная терапия (ЭТ) общей длительностью 5 лет. Для женщин в пременопаузальном периоде рекомендован либо один тамоксифен, либо подавление функции яичников + тамоксифен. При противопоказаниях к тамоксифену показано подавление функции яичников ± ингибиторы ароматазы (ИА). Для пациенток в постменопаузе, особенно при наличии метастазов в подмышечные ЛУ, показана ЭТ ингибиторами ароматазы на протяжении 5 лет. Отдельным пациентам может быть рекомендован тамоксифен или пере-

ход с ИА (при плохой их переносимости) на тамоксифен.

Для люминального В подтипа принципы ЭТ аналогичны вышеизложенным. ХТ показана при HER2-положительном и при HER2-негативном статусах, но с метастатическим поражением более 3 подмышечных ЛУ. Режимы адъювантной ХТ должны включать как антрациклины, так и таксаны.

При HER2-положительном РМЖ адъювантная ХТ является обязательной и должна включать в себя как антрациклины, так и таксаны. Кроме того, всем больным необходима адъювантная терапия трастузумабом в течение 1 года, которую предпочтительно начинать одновременно, но допустимо и последовательно с ХТ.

Для ТН РМЖ, который в большинстве случаев является протоковым, панель экспертов рекомендовала обязательную адъювантную ХТ с включением антрациклинов, таксанов и алкилирующего агента (циклофосфамид). При этом эксперты не одобрили рутинное применение цисплатина или карбоплатина и были против использования антиангиогенных препаратов. С незначительным перевесом голосов большинство экспертов признали, что подобным пациентам может быть назначена ХТ в дозоуплотненном режиме [20].

Тактика адъювантной лекарственной терапии операбельного РМЖ в зависимости от биологических подтипов представлена в табл. 2.

Большинство экспертов отметили возрастающее значение неоадъювантной ХТ, которая помимо сокра-

Таблица 2. Выбор адъювантной лекарственной терапии операбельного РМЖ в зависимости от биологических подтипов

Биологический подтип РМЖ	Вид терапии	Примечания
Люминальный А	Только ЭТ	ХТ необходима при N+ > 3. Режим — любой
Люминальный В HER2-негативный	ЭТ ± ХТ	Назначение и тип ХТ зависит от уровня экспрессии ГР, риска рецидива и предпочтения больной
Люминальный В HER2-положительный	ХТ + антиHER2 + ЭТ	Антрациклины + таксаны
HER2-положительный (нелюминальный)	ХТ + антиHER2	Антрациклины + таксаны. Адъювантная терапия не проводится только при pT1aN0
ТН (протоковый)	ХТ	Антрациклины + таксаны + алкилат (циклофосфамид, но не препараты платины), возможна DD
Особые подтипы		
А. Эндокриночувствительный (крибриформный, тубулярный, муцинозный)	ЭТ	—
В. Эндокринонечувствительный (апокринный, медулярный, аденокистозный, метапластический)	ХТ	При N0 медулярном и аденокистозном раках возможно только наблюдение

Примечание. ГР — гормональные рецепторы; антиHER2 — ингибиторы рецепторов HER2; DD — dose-dense (дозоуплотненная ХТ).

Таблица 3. Изучение паклитаксела (P) в адъювантной ХТ РМЖ в стандартном режиме введения 1 раз в 3 нед

Источник	Лекарственная комбинация	Вовлеченные ЛУ	n	Медиана наблюдения	БРВ, %	ОВ, %	
CALGB 9344, I.C. Henderson et al., 2003 [21]	4AC	N+	1551	7 лет	58	68	AC + P > AC при ГР- и HER2+
	4AC + 4P ₁₇₅		1528		64 (p = 0,001)	74 (p = 0,01)	
NSABP B-28, E. Mamounas et al., 2005 [22]	4AC	N+	1528	5 лет 5 мес	72	85	AC + P > AC при ГР- и ГР+
	4AC + 4P ₂₂₅		1531		76 (p = 0,006)	85	
ECTO, L. Gianni et al., 2009 [23]	4A + 4CMF	N-/N+	453	6 лет	73	87	AC + P > AC при N- и при N+
	4AP ₂₀₀ + 4CMF		451		80 (p = 0,03)	91	
MDACC, A.U. Buzdar et al., 2002 [24]; J.M. Albert et al., 2011 [25]	8FAC	N-/N+	252	10 лет	92,6	78,4	FAC + P = FAC
	4FAC + 4P ₂₅₀		259		93,1 (p = 0,26)	81,7	

Примечание. AC — доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 нед; P_{доза в мг/м²} — паклитаксел; FAC — 5-ФУ 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² 1 раз в 3 нед; CMF — циклофосфамид 600 мг/м² + метотрексат 40 мг/м² + 5-ФУ 600 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 4 нед; ОВ — общая выживаемость.

шения объема оперативных вмешательств дает возможность получить важную прогностическую информацию. Частота достижения полных патоморфологических регрессий опухоли, являющаяся важным прогностическим фактором особенно при HER2-позитивном и ТН РМЖ, позволяет быстро оценить эффективность и целесообразность дальнейшего использования того или иного лекарственного режима. Выбор неoadъювантной ХТ базируется на тех же принципах, что и послеоперационное адъювантное лечение. При HER2-позитивном РМЖ рекомендуется включение в неoadъювантные режимы ингибиторов рецепторов HER2, однако двойная блокада HER2-рецепторов с неoadъювантной целью в настоящее время не рекомендована. Неoadъювантная ХТ не показана также при РМЖ с низкой пролиферативной активностью или высокой чувствительностью к ЭТ.

Для женщин в постменопаузе при высокоэндокриночувствительном РМЖ в качестве неoadъювантной показана ЭТ, проводимая до достижения максимального лечебного эффекта, но не менее 4–8 мес.

Таким образом, для большинства биологических подтипов обязательной составной частью адъювантной терапии являются таксаны.

В России используется 2 представителя этой группы препаратов: паклитаксел (таксол) и доцетаксел (таксотер). Все клинические исследования таксанов, результаты которых в настоящее время используются в клинической практике, были проведены с использованием оригинальных препаратов: таксола и таксотера.

Первым таксаном, вошедшим в клиническую практику, был паклитаксел. Начало изучению его эффективности в адъювантной ХТ РМЖ было положено, когда

стандартом адъювантного лечения была комбинация циклофосфамида, метотрексата и фторурацила (CMF) в количестве 6 курсов или комбинация, содержащая антрациклины (доксорубин + циклофосфамид ± 5-ФУ), в количестве 4 курсов.

В первых исследованиях [21, 22] изучали целесообразность добавления паклитаксела к 4 курсам стандартной антрациклинсодержащей адъювантной ХТ при наличии метастазов РМЖ в регионарные ЛУ (табл. 3). Паклитаксел был включен в режиме стандартного введения 1 раз в 3 нед. В 2 исследованиях было получено достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ), но если в исследовании CALGB 9344 это было справедливо только в отношении больных гормононегативным или HER2-позитивным РМЖ, то в исследовании группы NSABP B-28 [22] достоверное увеличение БРВ отмечено и при гормононегативном, и при гормонопозитивном РМЖ. Достоверное увеличение продолжительности жизни было достигнуто только в одном исследовании [21]. В исследовании MDACC продолжительность адъювантной ХТ в контрольной (8 курсов FAC) и экспериментальной (4 курса FAC + 4 курса паклитаксела в монорежиме в виде 24-часовой инфузии в дозе 250 мг/м² каждые 3 нед) группах была одинаковой. Результаты 10-летнего наблюдения не выявили различий ни в безрецидивной, ни в общей продолжительности жизни больных [24, 25]. По всей вероятности, результаты, полученные в исследованиях CALGB 9344 и NSABP B-28, могли быть обусловлены не включением паклитаксела в адъювантную терапию, а неадекватной продолжительностью адъювантной терапии (4 курса AC) в контрольной группе.

Таблица 4. Изучение паклитаксела (P) в составе адъювантной терапии в режиме еженедельного введения

Источник	Лекарственная комбинация	n, вовлеченные ЛУ	Результаты	
E1199 J. Sparano et al., 2005 [26]	4AC + 4P _{175/3 нед}	4950 N+	Контроль	
	4AC + 12P _{80/нед}		БРВ: P ₈₀ > P ₁₇₅ HR = 1,27 (p = 0,006)	ОВ: P ₈₀ > P ₁₇₅ HR = 1,32 (p = 0,01)
	4AC + 4D _{100/3 нед}		БРВ: D ₁₀₀ > P ₁₇₅ HR = 1,73 (p = 0,02)	ОВ: D ₁₀₀ > P ₁₇₅ HR = 1,13 (p = 0,25)
	4AC + 12D _{35/нед}		БРВ: D ₃₅ = P ₁₇₅ HR = 1,09 (p = 0,29)	ОВ: D ₃₅ = P ₁₇₅ HR = 1,02 (p = 0,80)
GEICAM 9906 M. Martin et al., 2008 [27]	6FEC	1246 N+	БРВ: 5 лет — 72,1 %	
	3FEC + 8P _{100/нед}		БРВ: 5 лет — 78,5 % (p = 0,006)	ОВ: FEC+P > FEC (p = 0,026)
D. Loesch et al., 2010 [28]	4AC + 4P _{175/3 нед}	1830 35% ГР— 27% N—	БРВ: 6 лет — 79,6 %	4AP + 12P > 4AC + 4P при ГР— (p = 0,06) и ТН РМЖ (p = 0,07)
	4AP ₂₀₀ + 12P _{80/нед}		ОВ: 6 лет — 81,7 %	
			БРВ: 6 лет = 78,9 %	
			ОВ: 6 лет = 87 %	

Примечание. AC — доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 нед; P_{доза в мг/м²} — паклитаксел; D_{доза в мг/м²} — доцетаксел; FEC — 5-ФУ 500 мг/м² + эпирубицин 90 мг/м² + циклофосфамид 500 мг/м² 1 раз в 3 нед; A — доксорубицин.

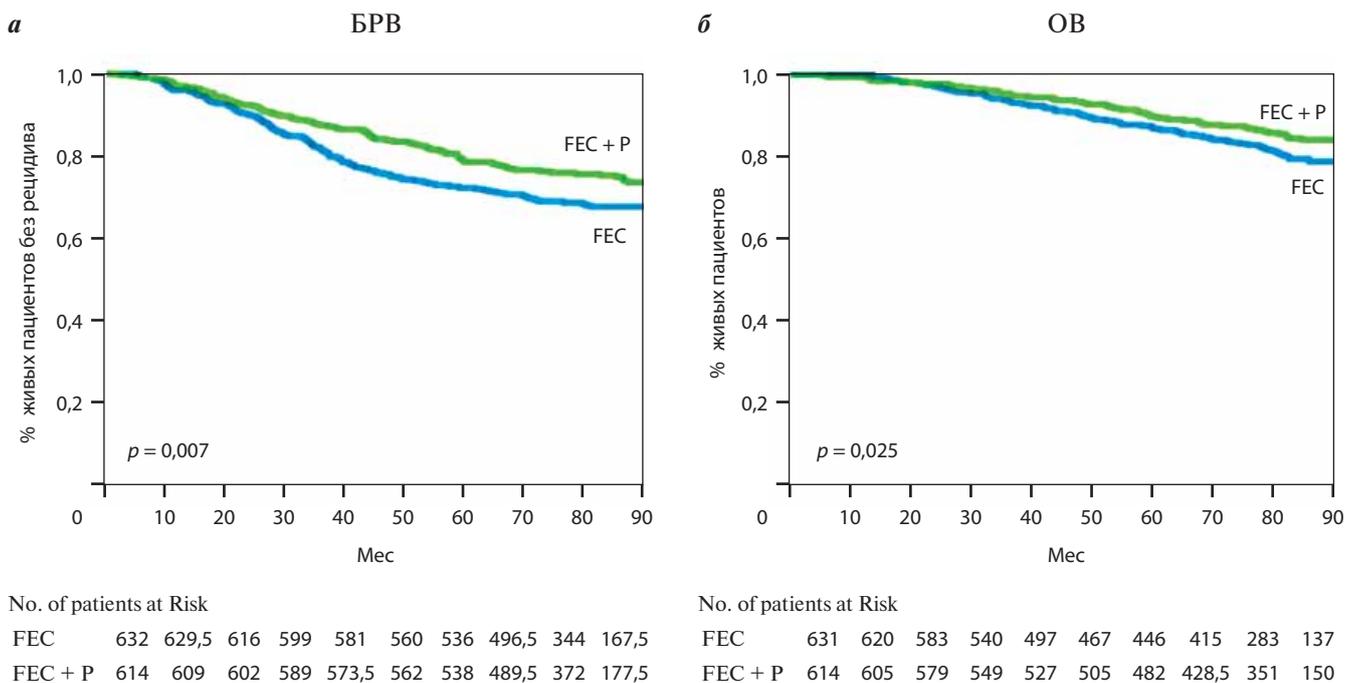
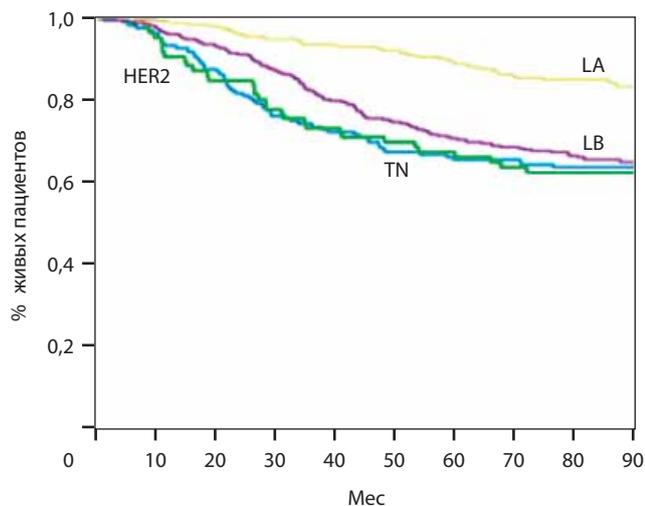


Рис. 2. Исследование GEICAM 9906 [29]. Анализ выживаемости по лечебным подгруппам: а — БРВ, б — ОВ



No. of patients at Risk										
TN	169	165	148	131	122	114	110	105	79,5	47
HER2	86	84	73	67	63	60	58	52	39	13,5
LA	302	300	296	286	208,5	275	264	238,5	168,5	70
LB	338	331	316	296	269	253	238,5	214	147	72

Рис. 3. Исследование GEICAM 9906. Анализ БРВ по биологическим подтипам РМЖ [29]

В Европейском кооперированном исследовании (ЕСТО) комбинация паклитаксела с доксорубицином в составе адъювантного лечения привела к достоверному увеличению 6-летней БРВ больных вне зависимости от наличия или отсутствия метастатического поражения регионарных ЛУ и гормонального статуса опухоли [23].

Более успешные результаты были получены при адъювантном использовании паклитаксела в режиме еженедельного введения (табл. 4).

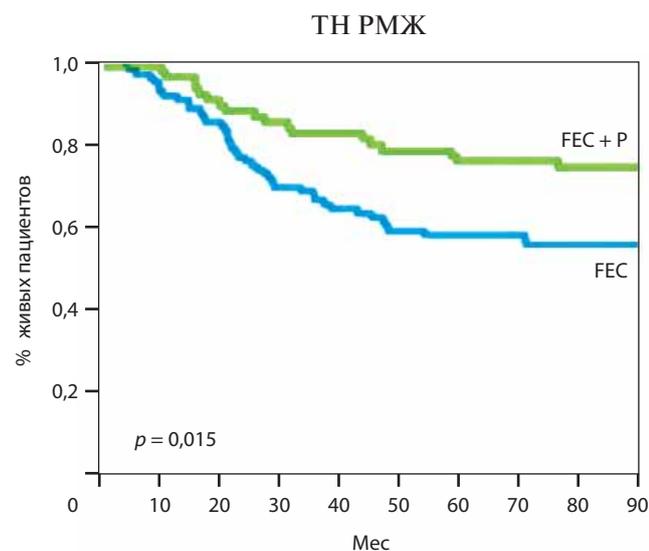
В исследовании E1199 [26] в качестве контрольного был выбран вариант адъювантной ХТ, включающий 4 курса комбинации АС и 4 курса паклитаксела в режиме введения каждые 3 нед. По сравнению с контрольным более эффективным было включение паклитаксела в режиме еженедельного введения или доцетаксела в стандартном режиме введения по 100 мг/м² каждые 3 нед, причем еженедельное введение паклитаксела привело к увеличению не только безрецидивной, но и ОВ.

Аналогичные результаты были получены и в исследовании GEICAM 9906 (см. табл. 4, рис. 2) [27]. Анализ БРВ в зависимости от биологических подтипов РМЖ (рис. 3), проведенный в этом исследовании, еще раз

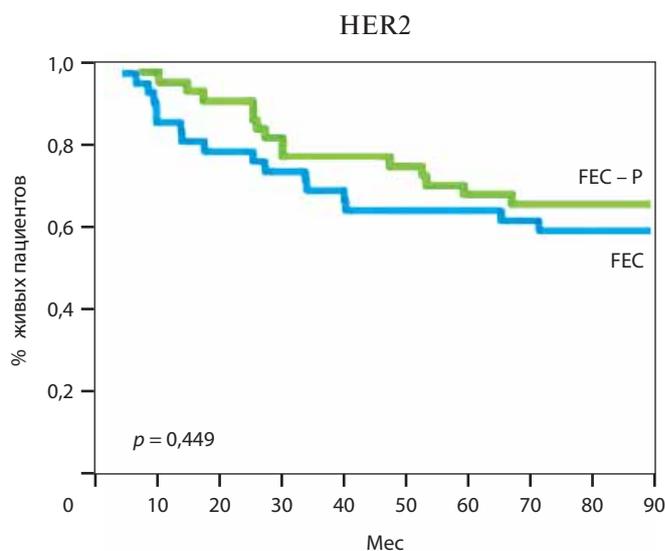
Таблица 5. Рандомизированные исследования по изучению таксера в адъювантной ХТ РМЖ, включенные в метаанализ

Исследование	Вовлеченные ЛУ	n	Лекарственные комбинации	Результат
GEICAM 9805	N0	1060	6TAC vs 6FAC	6TAC > 6FAC
ECOG 2197	N0/N+ ≤ 3	1893/989	4AT vs 4AC	4AT = 4AC
USO 9735	N0/N+	487/529	4TC vs 4AC	4TC > 4AC
UK TACT	N0/N+	835/3327	4FEC + 4T vs 8FEC/4FEC + 4CMF	4FEC + 4T = 8FEC/E + 4CMF
RAPP-01	N0/N+ ≤ 3	627	4AT vs 4AC	4AT = 4AC
FinHer	N+ (89%)	1010	T-FEC vs V-FEC	T-FEC > V-FEC
BCIRG001	N+	1491	6TAC vs 6FAC	6TAC > 6FAC
TAXIT 216	N+	972	3E + 3T + 3CMF vs 3E + 3CMF	БРВ: 3E + 3T + 3CMF = 3E + 3CMF ОВ: 3E + 3T + 3CMF > 3E + 3CMF
PACS-01	N+	1999	3FEC+3T vs 6FEC	3FEC + 3T > 6FEC
BIG 02-98, TAX315	N+	2887	3A + 3T (4AT) + 3CMF vs 4A (4AC) + 3CMF	3A + 3T + 3CMF > 4A (4AC) + 3CMF
WSG/AGO	N+ ≤ 3	1837	3EC + 3T vs 6FEC	3EC + 3T > 6FEC
HORG	N+	756	4T + 4EC vs 6FEC	4T + 4EC > 6FEC

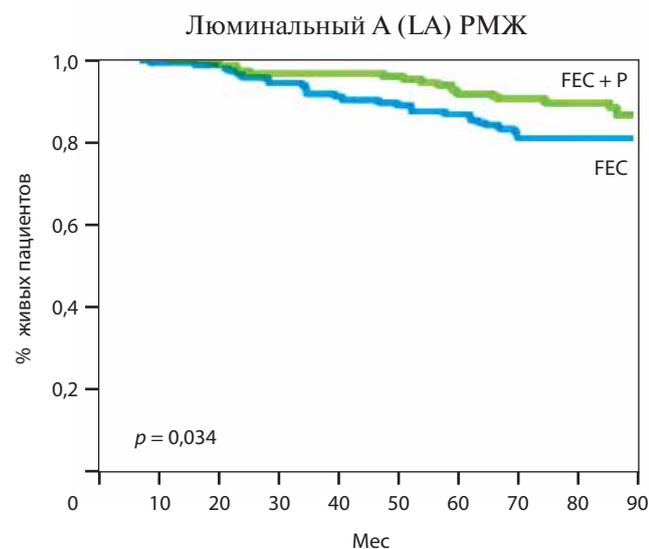
Примечание. TAC — таксер + доксорубицин + циклофосфамид; AT — доксорубицин + таксер; T — таксер; TC — таксер + циклофосфамид; E — эпурибидин; V — винбластин; A — доксорубицин; EC — эпурибидин + циклофосфамид.



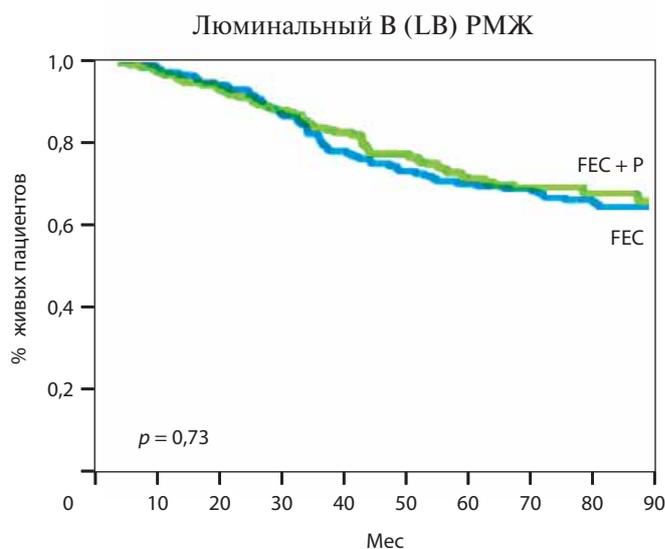
No. of patients at Risk										
FEC	95	92	81	68	61	56	53	51	36	16,5
FEC + P	74	73	67	63	61	58	57	54	43,5	30,5



No. of patients at Risk										
FEC	42	41	33	31	29	27	27	25	18	4,5
FEC - P	44	44	40	36	34	33	31	27	21	9



No. of patients at Risk										
FEC	149	147	145	139	135	131	125	113	73,5	34,5
FEC + P	153	153	151	147	145,5	144	139	125,5	95	35,5



No. of patients at Risk										
FEC	170	167	159	148	130	124	117	110	71	38,5
FEC + P	168	164	157	148	139	129	121,5	104	76	33,5

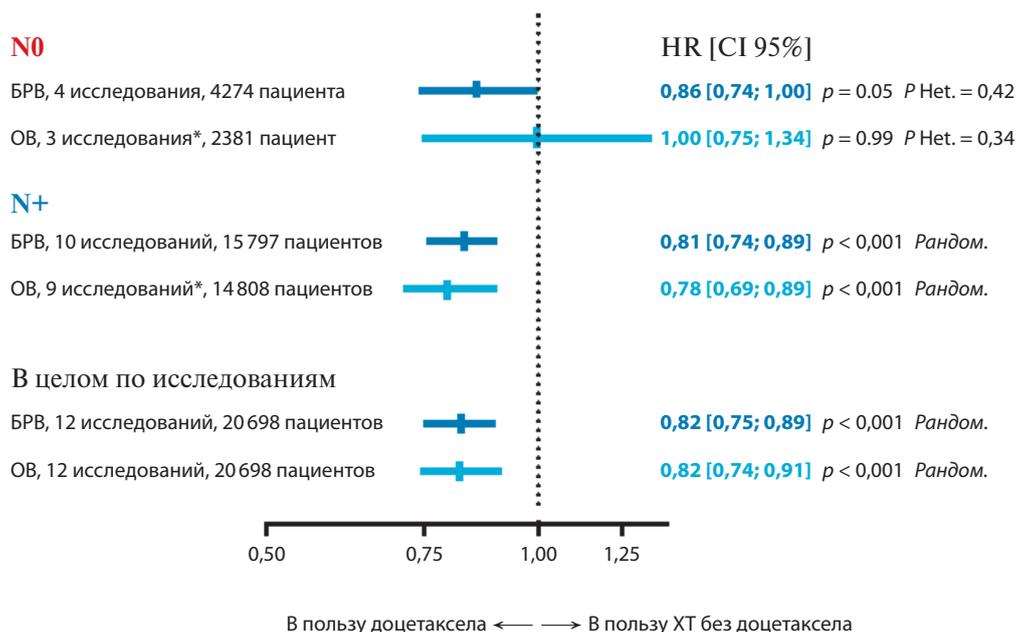
Рис. 4. Исследование GEICAM 9906. Анализ БРВ по лечебным подгруппам в зависимости от биологического подтипа РМЖ [29]

подтвердил их прогностическую значимость. Включение паклитаксела в режиме еженедельного введения в адъювантную ХТ привело к достоверному увеличению БРВ при люминальном А и ТН РМЖ (рис. 4).

Таким образом, включение паклитаксела в адъювантную ХТ повышает эффективность лечения только в случае применения еженедельного режима его введения и при наличии метастазов РМЖ в регионарные ЛУ.

Изучение доцетаксела (таксотера) в адъювантной терапии РМЖ имело более широкий масштаб, вклю-

чало больных как с наличием, так и с отсутствием метастатического поражения регионарных ЛУ, введение доцетаксела осуществлялось как одновременно с антрациклинами в составе комбинированных режимов (таксотер + доксорубинин ± циклофосфамид), так и последовательно. Результатом исследований явилось создание весомой доказательной базы по эффективности препарата в адъювантной ХТ РМЖ. В 2009 г. были доложены результаты метаанализа (табл. 5), включившего > 20 000 пациенток со сроком



* В рамках исследования ECOG 2197.

Рис. 5. Таксотер в адъювантной ХТ РМЖ. Данные метаанализа: БРВ и ОВ [30]

наблюдения ≥ 5 лет, которые принимали участие в 12 различных исследованиях. Улучшение результатов лечения с включением таксотера было получено в 9 из 12 исследований.

Согласно полученным данным (рис. 5), включение доцетаксела в адъювантную терапию РМЖ достоверно увеличивало БРВ и ОВ как в целом, так и при наличии регионарных метастазов. При отсутствии поражения регионарных ЛУ было отмечено достоверное увеличение только БРВ, но не ОВ.

По мнению S.M. Swain [31], отсутствие влияния таксотера на ОВ пациенток может быть связано с недостаточной численностью данной подгруппы.

Кроме того, при подгрупповом анализе данных исследования USO 9735 комбинация таксотера с циклофосфаном (ТС) по сравнению с АС в адъювантной ХТ РМЖ позволила повысить не только показатель 7-летней БРВ с 75 до 81 % (ОР 0,74; $p = 0,033$) и ОВ больных с 82 до 87 % (ОР 0,69; $p = 0,032$), но и достоверно увеличить общую продолжительность жизни

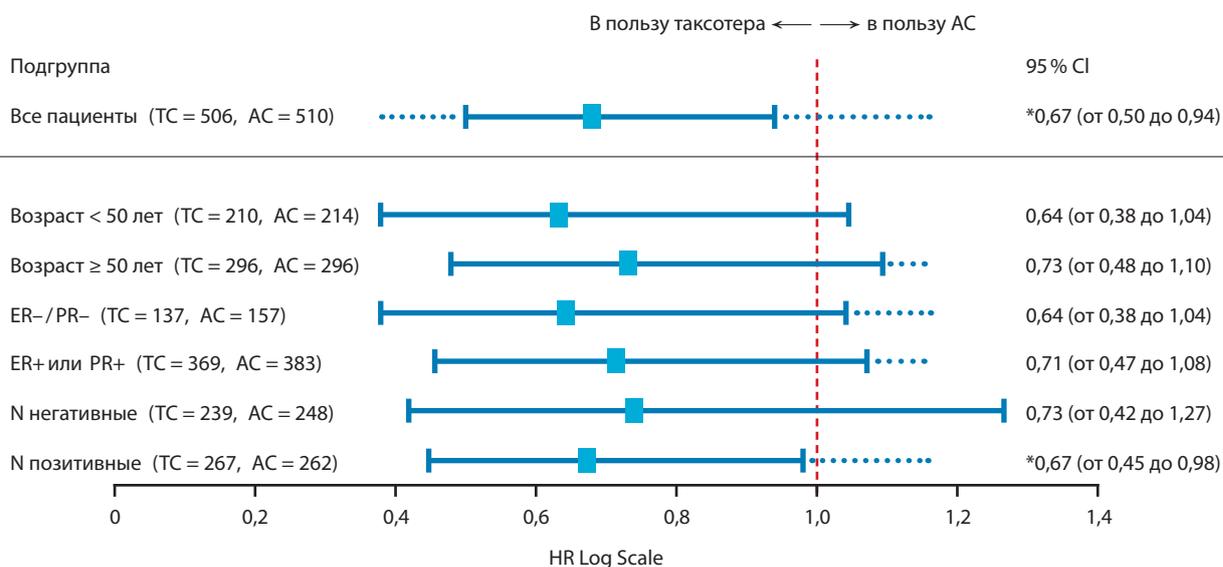
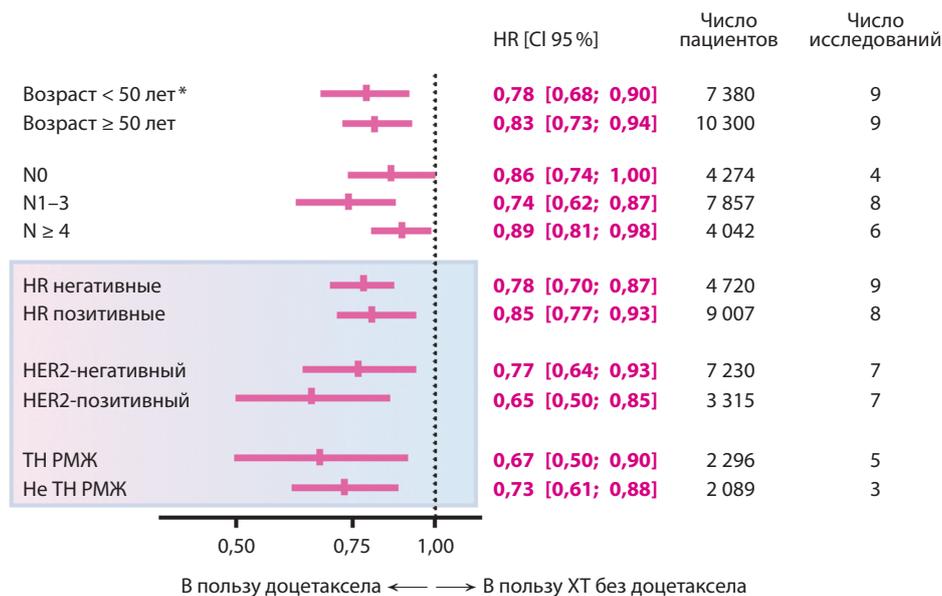


Рис. 6. Исследование USO 9735. Подгрупповой анализ ОВ [32]



* Меньше 35 лет в GEICAM и 40 — в ECOG исследованиях.

Рис. 7. Метаанализ роли таксера в адъювантной ХТ РМЖ: БРВ в различных подгруппах [30]

пациенток без метастазов опухоли в регионарные ЛУ (рис. 6) [32].

При подгрупповом анализе увеличение БРВ было отмечено у всех пациентов вне зависимости от возраста, числа пораженных ЛУ и рецепторного статуса опухоли (рис. 7).

Таким образом, доцетаксел улучшает результаты адъювантной ХТ РМЖ при наличии и отсутствии метастазов в регионарных ЛУ, при эндокриночувствительном и эндокринонечувствительном, HER2-позитивном и HER2-негативном, при ТН РМЖ и не ТН РМЖ.

Что касается биологических подтипов РМЖ, то включение паклитаксела в режиме еженедельного введения привело к повышению эффективности адъю-

вантной ХТ при люминальном А и ТН РМЖ (см. рис. 4) с метастазами в подмышечные ЛУ.

Применение доцетаксела в составе адъювантной ХТ при люминальном А-подтипе нецелесообразно, так как по данным исследований PACS-01 (рис. 8) и BCIRG-001 [18], это не приводит к повышению БРВ по сравнению с антрациклинсодержащими режимами.

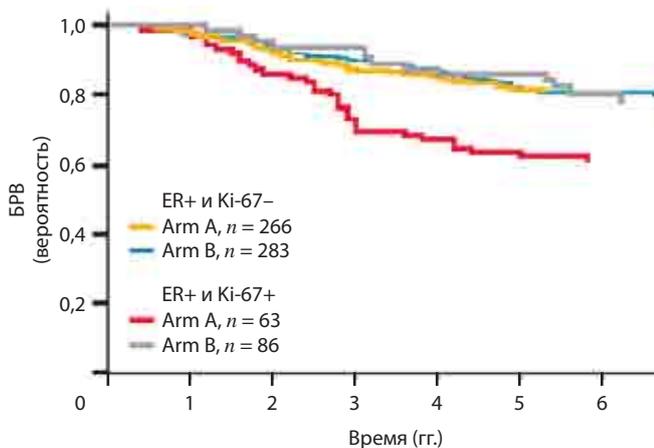
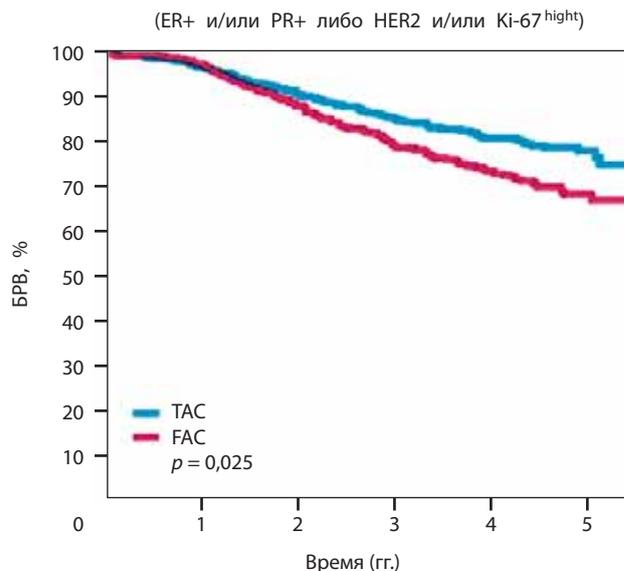
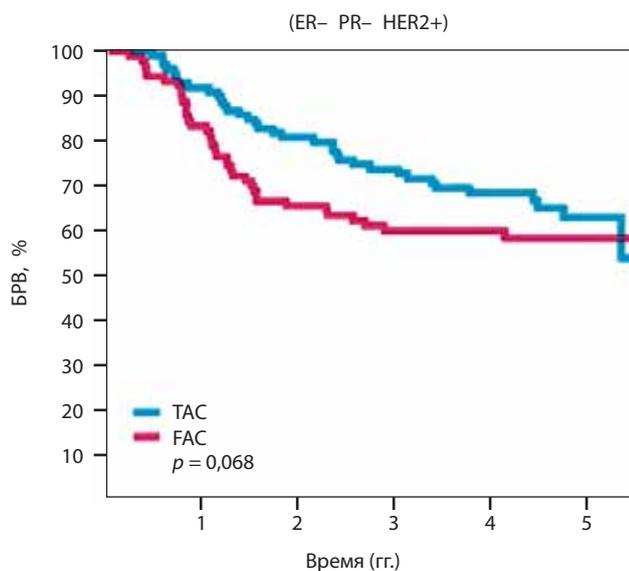


Рис. 8. Исследование PACS-01: 6FEC vs 3FEC + 3Doc. Ki-67 и результативность доцетаксела в адъювантной ХТ РМЖ [33]



No. of patients at Risk	TAC	FAC
408	393	367
343	327	313
267	242	242
57	57	57

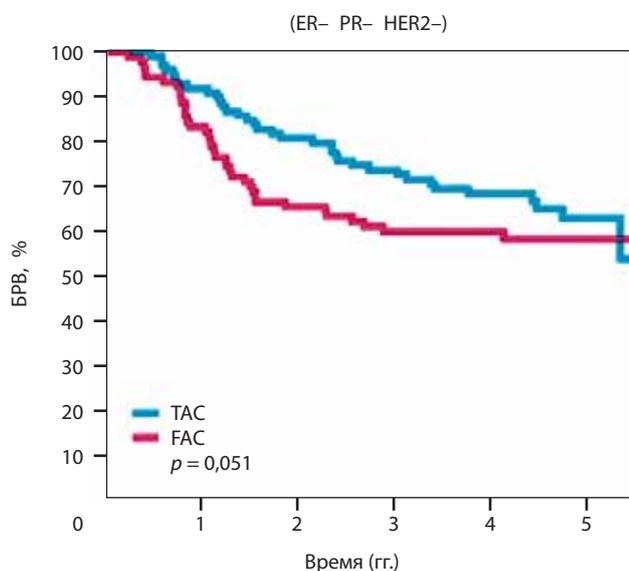
Рис. 9. Исследование BCIRG-001. БРВ больных по лечебным подгруппам при люминальном В-подтипе [18]



No. of patients at Risk

TAC	56	51	42	42	33	7
FAC	57	49	38	33	23	4

Рис. 10. Исследование BCIRG-001. БРВ больных при HER2-позитивном РМЖ по лечебным подгруппам [18]



No. of patients at Risk

TAC	99	91	80	72	53	8
FAC	90	75	59	54	42	12

Рис. 12. Исследование BCIRG-001. БРВ больных при ТН РМЖ по лечебным подгруппам [18]

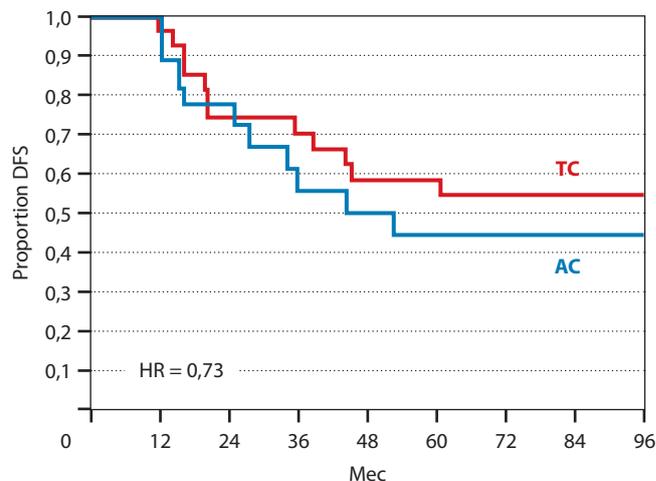


Рис. 11. Исследование USO-9735. БРВ больных при HER2-позитивном РМЖ по лечебным подгруппам [32]

При люминальном В РМЖ назначение доцетаксела в составе адъювантного лечения увеличивает БРВ, при этом одинаково эффективно его использование как одновременно в комбинации с доксорубицином (рис. 9), так и последовательно после схем, содержащих антрациклины (см. рис. 8).

Согласно опубликованным данным, включение доцетаксела в состав адъювантной ХТ улучшает БРВ больных как при HER2-позитивном (рис. 10, 11), так и при ТН биологическом подтипе РМЖ (рис. 12) по сравнению с использованием только антрациклин-содержащих режимов.

Таким образом, использование таксанов наряду с антрациклинами в адъювантной ХТ РМЖ позволяет добиться максимальной эффективности лечения при большинстве биологических подтипов: при люминальном А возможно назначение паклитаксела в еженедельном режиме, при люминальном В показан доцетаксел, при HER2-позитивном — преимущественное назначение таксотера в различных режимах (по имеющимся данным, возможно использование еженедельного режима паклитаксела в комбинации с трастузумабом), при ТН РМЖ показан как паклитаксел в еженедельном режиме, так и доцетаксел одновременно или последовательно с антрациклинами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
2. Prat A., Perou C.M. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol* 2011;5:5–23.
3. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160–7.
4. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5367–74.
5. Blows F.M., Driver K.E., Schmidt M.K. et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010;7:e1000279.
6. Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:1168–76.
7. Cheang M.C., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–50.
8. Millikan R.C., Newman B., Tse C.K. et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:123–39.
9. Phipps A.I., Chlebowski R.T., Prentice R. et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:454–63.
10. Phipps A.I., Buist D.S., Malone K.E. et al. Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control* 2011;22:399–405.
11. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1275–81.
12. Dignam J.J., Dukic V., Anderson S.J. et al. Hazard of recurrence and adjuvant treatment effects over time in lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:595–602.
13. Aebi S., Sun Z., Braun D. et al. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: long-term follow up on IBCSG Trial IX. *Ann Oncol* 2011 [epub ahead of print 31 January 2011] doi:10.1093/annonc/mdq754.
14. Albain K.S., Barlow W.E., Shak S. et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55–65.
15. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2373–8.
16. Wo J.Y., Taghian A.G., Nguyen P.L. et al. The association between biological subtype and isolated regional nodal failure after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:188–96.
17. Tang G., Shak S., Paik S. et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene recurrence score assay and Adjuvant for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127:133–42.
18. Hugh J., Hanson J., Cheang M.C. et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: Use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:1168–76.
19. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S. et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology Advance Access published June 27, 2011*;1–12.
20. Citron M.L., Berry D.A., Cirrincione C. et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431–9.
21. Henderson I.C., Berry D.A., Demetri G.D. et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976–83.
22. Mamounas E., Bryant J., Lembersky B. et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686–96.
23. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2474–81.
24. Buzdar A.U., Singletary S.E., Valero V. et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002;8:1073–9.
25. Albert J.M., Buzdar A.U., Guzman R. et al. Prospective randomized trial of 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) versus paclitaxel and FAC (TFAC) in patients with operable breast cancer: impact of taxane chemotherapy on locoregional control. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Jul;128(2):421–7.
26. Sparano J.A., Wang M., Martino S. et al. Phase III study of doxorubicin cyclophosphamide followed by paclitaxel or docetaxel given every 3 weeks or weekly in patients with axillary node-positive or high-risk node-negative breast cancer: results of North American Breast Cancer Intergroup Trial E1199. *San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2005*.
27. Martin M., Rodriguez-Lescure A., Ruiz A. et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:805–14.

28. Loesch D., Greco F.A., Senzer N.N. et al. Phase III multicenter trial of doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel compared with doxorubicin plus paclitaxel followed by weekly paclitaxel as adjuvant therapy for women with high-risk breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 Jun 20; 28(18):2958–65.
29. Martín M., Rodríguez-Lescure A., Ruiz A. et al. Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010 Aug; 123(1):149–57.
30. Laporte S., Jones S., Chapelle C. et al. Consistency of effect of docetaxel containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer independent of nodal status: Meta-analysis of 12 randomized clinical trials [abstract 605]. Presented at the 2009 San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, 2009.
31. Swain S.M. Chemotherapy: updates and new perspectives. *The Oncologist* 2011; 16(1):30–9.
32. Jones S., Holmes F.A., O'Shaughnessy J. et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-Year follow-up of US Oncology research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009; 27:1177–83.
33. Penault-Llorca F., André F., Sagan C. et al. Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2809–15.

Интенсифицированная неoadъювантная химиотерапия в уплотненном режиме с использованием комбинаций паклитаксела с гемцитабином и доцетаксела с доксорубицином при местно-распространенном раке молочной железы

И.В. Фрай, В.А. Горбунова, Н.И. Переводчикова, В.П. Лetyагин, О.А. Анурова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН», Москва

Контакты: Инесса Витальевна Фрай inessa_frey@mail.ru

Разработанный режим химиотерапии (ХТ) паклитакселом и гемцитабином с сокращением интервала между циклами до 2 нед позволяет в 1,5 раза сократить сроки проведения предоперационного лечения и может быть изучен далее в неoadъювантной ХТ операбельного рака молочной железы. Интенсифицированная ХТ в режиме паклитаксел 175 мг/м² 1-й день + гемцитабин 2000 мг/м² 1-й день, доцетаксел 70 мг/м² 1-й день + доксорубицин 60 мг/м² 1-й день + колониестимулирующий фактор каждые 2 нед обладает высокой клинической эффективностью и удовлетворительной переносимостью.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, dose-dense химиотерапия, паклитаксел, гемцитабин, доцетаксел, доксорубицин, неoadъювантная химиотерапия

Intensified dose-dense neoadjuvant chemotherapy using paclitaxel-gemcitabine and docetaxel-doxorubicin combinations for locally advanced breast cancer

I.V. Frai, V.A. Gorbunova, N.I. Perevodchikova, V.P. Letyagin, O.A. Anurova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The developed chemotherapy (CT) regimen with paclitaxel and gemcitabine with the interval being reduced between the cycles up to 2 weeks can shorten the time of preoperative treatment 1.5-fold and may be further investigated in the neoadjuvant CT for inoperable breast cancer. Intensified CT in the regimen of paclitaxel 175 mg/m² one day, gemcitabine 2000 mg/m² one day, docetaxel 70 mg/m² one day + doxorubicin 60 mg/m² one day + colony-stimulating factors every 2 weeks has a high clinical effectiveness and a satisfactory tolerability.

Key words: locally advanced breast cancer, dose-dense chemotherapy, paclitaxel, gemcitabine, docetaxel, doxorubicin, neoadjuvant chemotherapy

В структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в мире рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место (26% всех случаев рака в развитых странах). Каждый год в мире регистрируется > 1 млн новых случаев РМЖ и погибает > 400 000 женщин. По приблизительным подсчетам, ежегодно в Европе заболеваемость РМЖ составляет 109,9 на 100 000, смертность – 38,4 на 100 000 женщин. Эти показатели заметно варьируют в разных географических областях [1].

В России в структуре новообразований РМЖ занимает 1-е место (20,0%). В 2008 г. в России зарегистрировано 52 469 новых больных РМЖ. По сравнению с 2003 г. прирост составил 13,4%. В структуре онкологической заболеваемости женского населения РМЖ занимает 1-е ранговое место в возрастной группе 40–69 лет и 85 лет и старше; 2-е – в возрастной группе 15–39 лет (после рака шейки матки (РШМ)). Максимальная доля РМЖ – в возрастной группе 40–54 лет (29,4%) с показателем заболеваемости 68,8% на 100 000 населения [1].

Около 26% больных РМЖ в России впервые обращаются за лечебной помощью в III стадии болезни (Т3N1M0, Т0-3N2-3M0, Т4N0-3M0), что относится

к местно-распространенному (МР) процессу. Понятие МР РМЖ включает в себя: опухоль > 5 см в наибольшем измерении; образования меньших размеров, однако занимающие большую часть маленькой молочной железы (МЖ) или первичные опухоли любого размера, прямо распространяющиеся на кожу МЖ или грудную стенку (ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, исключая грудные мышцы), вызывая изъязвление, отек, или сопровождающиеся появлением сателлитов в коже МЖ, метастазами в смещаемых или фиксированных друг с другом (или с другими структурами), подмышечными лимфатическими узлами (ЛУ) на стороне поражения, либо клинически определяемыми метастазами во внутренние грудные или надключичные ЛУ на стороне поражения [2]. Фиксация опухоли к грудной стенке, изъязвление опухоли, отек и краснота кожи МЖ существенно отягощают прогноз болезни и относятся к признакам неоперабельности опухолевого процесса [3, 4].

У больных с МР заболеванием любой стадии 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет > 50%, а 10-летняя – около 35% [5].

Таблица 1. Неoadьювантная химиотерапия отечно-инфильтративного и МР РМЖ (без трастузумаба) (начало)

Источник	Год	n	Группа больных	Режим ХТ	ППЭ, %	ОЭ, %	5-летняя БРВ	5-летняя ОВ
Hortobagyi et al. [23]	1988	174	МР РМЖ	FAC	16,7	НД	84 % (для IIIa), 33 % (для IIIb)	84 % (для IIIa), 44 % (для IIIb)
Perloff et al. [24]	1988	113	МР РМЖ и ОИ РМЖ	CAFVP	НД	72,7	НД	НД
Pierce et al. [25] and Low et al. [26]	1992, 2004	107	МР РМЖ и ОИ РМЖ	CAFМ	29	57	НД	61 % (для IIIa), 36 % (для ОИ РМЖ),
Colozza et al. [16]	1996	31	МР РМЖ и ОИ РМЖ	САР	8	76,7	29 % (6 лет)	28 % (6 лет)
Ueno et al. [27]	1997	172	ОИ РМЖ	FAC, FACVP, FACVP ± MV	НД, НД, НД	74	32 %	40 %
Clark et al. [28]	1998	34	МР РМЖ	A	21	65	77 % (3 года)	88 % (3 года)
Kuerer et al. [29]	1999	372	МР РМЖ	FAC	12	НД	НД	НД
Cristofanilli et al. [30]	2001	42	ОИ РМЖ	FAC±T	14	81	НД	НД
Favret et al. [31]	2001	64	МР РМЖ	FAC	НД	92	58 %	75 %
Smith et al. [17] and Heys et al. [32]	2002 2001	50 47	МР РМЖ	CVAP, CVAP + доцетаксел	16; 34	66; 94	77 % (3 года), 90 % (3 года)	84 % (3 года), 97 % (3 года)
Harris et al. [33]	2003	54	ОИ РМЖ	CMF or FAC	30	52	49 %	56 %
McIntosh et al. [34]	2003	166	МР РМЖ	CVAP	15	75	НД	НД
Therasse et al. [35]	2003	448	МР РМЖ	CEF, EC + филграстим	14; 20	79,9; 85,7	НД, НД	53 %, 51 %
Espinosa et al. [36]	2004	51	МР РМЖ и ОИ РМЖ	ЕТ	18	78	НД	НД
Ezzat et al. [37]	2004	126	МР РМЖ	РС	16	91	63 %	85 %
Gajdos et al. [38]	2004	138	МР РМЖ	CMF or CAF	13	53	46 %	55 %

Отечно-инфильтративная форма (ОИФ) РМЖ сопровождается отеком и/или гиперемией кожи МЖ. При первичной ОИФ РМЖ развивается диффузное распространение опухоли по тканям МЖ с наличием опухолевых эмболов в лимфатической системе МЖ, для нее характерны отсутствие выявляемого первичного опухолевого узла и плохой прогноз [6, 7]. Сходный прогноз наблюдается и при вторичной ОИФ, т.е. узловой форме РМЖ, сопровождающейся вторичным отеком кожи.

С появлением отека кожи МЖ РМЖ на 100 % становится системной болезнью, и его лечение невозможно без системной терапии. Характеристики болезни, относящиеся к критериям Т и N по системе TNM, оказываются самыми сильными прогностическими признаками, так же, как и биологические характеристики опухоли (рецепторы гормонов и HER2). Общая и безрецидивная выживаемость выше у боль-

ных с люминальным (рецепторположительным) типом [8–12].

Комплексная терапия МР РМЖ состоит в последовательном назначении системной терапии и локального воздействия. Использование системной терапии позволяет добиться уменьшения размеров опухоли и улучшить условия для проведения радикального локального лечения, а также с учетом неблагоприятного прогноза у этой группы пациентов, добиться улучшения отдаленных результатов лечения.

По определению С. Naagensen, операбельность при РМЖ подразумевает не просто техническую возможность полного удаления опухоли, но возможность достижения с помощью операции стойкого местнорегионарного контроля болезни [13].

К преимуществам неoadьювантного лекарственного лечения относятся: воздействие на микрометастазы, уменьшение массы опухоли и уменьшение объема вы-

Таблица 1. Неoadьювантная химиотерапия отечно-инфильтративного и МР РМЖ (без трастузумаба) (окончание)

Источник	Год	n	Группа больных	Режим ХТ	ППЭ, %	ОЭ, %	5-летняя БРВ	5-летняя ОВ
Lebowitz et al. [39]	2004	30	МР РМЖ	Доцетаксел + капецитабин	10	90	НД	НД
de Matteis et al. [40]	2002	30	МР РМЖ + ОИ РМЖ	ЕТ	13,3	76,7	НД	НД
Shen et al. [41]	2004	33	МР РМЖ + ОИ РМЖ	НД	12	85	70 %	78 %
Thomas et al. [42]	2004	193	МР РМЖ	VACР	12,2	83,4	51 %	60 %
Erol et al. [43]	2005	74	МР РМЖ	CMF	18,9	88	52 %	79,9 %
Gradishar et al. [44]	2005	45	МР РМЖ	Доцетаксел	10	49	НД	80 %
Tham et al. [45]	2005		МР РМЖ	Доцетаксел	20		НД	78 % (2 года)
Veyret et al. [46]	2006	102	ОИ РМЖ	FEC-ВД	14,7	91,1	35,7 % (10 лет)	41,2 % (10 лет)
Ellis et al. [47]	2006	265	МР РМЖ и ОИ РМЖ	АС + Т, метрономная АС + Т	17; 26	НД, НД	НД, НД	НД, НД
Villman et al. [48]	2007	41	МР РМЖ и ОИ РМЖ	ЕСХ	19	74	НД	НД
Von Minckwitz et al. [49]	2008	1390	МР РМЖ и ОИ РМЖ	TAC	22,2	100	НД	НД
Manga et al. [50]	2009	60	МР РМЖ и ОИ РМЖ	АТХ	8,3 %	77 %	76 % (3 года)	90 % (3 года)

Примечание. ППЭ – полный патоморфологический эффект; ОЭ – объективный эффект; БРВ – безрецидивная выживаемость; ОВ – объективная выживаемость; ОИ РМЖ – отечно-инфильтративный РМЖ; ЛТ – лучевая терапия; НД – нет данных; SAFVP – циклофосфамид + доксорубин + 5-фторурацил + винкристин ± преднизолон; FAS – 5-фторурацил + доксорубин + циклофосфамид; VP – винкристин + преднизолон; CMF – циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил; CAF – циклофосфамид + доксорубин + 5-фторурацил; MV – метотрексат + винбластин; FEC – 5-фторурацил + эпирубин + циклофосфамид; А – доксорубин; АС – доксорубин + циклофосфамид; Т – паклитаксел; CAP – циклофосфамид + доксорубин + цисплатин; SAFM – циклофосфамид + доксорубин + 5-фторурацил + метотрексат; SVAP – циклофосфамид + винкристин + доксорубин + преднизолон; ЕТ – эпирубин + доцетаксел; РС – паклитаксел + цисплатин; VACP – винкристин + доксорубин + циклофосфамид + преднизолон; АТ CAP – циклофосфамид + доксорубин + цисплатин + доксорубин + доцетаксел; ЕС – эпирубин + циклофосфамид; CEF – циклофосфамид + эпирубин + 5-фторурацил; TAC – доцетаксел + доксорубин + циклофосфамид; ЕТХ – эпирубин + доцетаксел + капецитабин; АТХ – доцетаксел + доксорубин + капецитабин.

полнения оперативного этапа (до функционально выгодных и органосохраняющих вариантов), определение чувствительности опухоли к проводимой лекарственной терапии как клинически, так и по патоморфозу опухоли, увеличение общей и безрецидивной выживаемости больных МР РМЖ [14].

Термин «неoadьювантная терапия» подразумевает проведение системной терапии перед началом локального лечения (операции или лучевой терапии по радикальной программе) [15] и по своей сути объединяет 2 разных подхода. Первый, когда системная терапия проводится предоперационно у заведомо операбельных больных, которым после окончания химиотерапии (ХТ) будет в обязательном порядке выполнена операция. Этот подход в русскоязычной литературе получил название предоперационной ХТ. Целью предоперационной ХТ у заведомо операбельной больной является уменьшение размеров опухоли для выполне-

ния органосохраняющего лечения, воздействие на первичный очаг и микрометастазы для улучшения прогноза заболевания. Второй подход – это проведение системной терапии у заведомо или условно неоперабельных больных с целью достижения регрессии опухоли для последующего успешного выполнения локального лечения. При этом возможность локального лечения будет определяться эффектом проведенной ХТ. Такая ХТ носит название индукционной. Таким образом, под термином «неoadьювантная химиотерапия» объединены предоперационная и индукционная ХТ, которые проводятся различным группам больных и преследуют различные цели.

Сводные данные по степени полного патоморфологического эффекта (ППЭ) при проведении различных комбинаций предоперационной ХТ ОИ и МР РМЖ представлены в табл. 1. Цифры разнятся от 8 % при ХТ по схеме циклофосфамид + доксорубин + цисплатин

тин [16] до 34% при ХТ по схеме CVAP + доцетаксел [17]. В последнее время появились данные о том, что степень патоморфологического эффекта зависит от биологических особенностей опухоли. ППЭ чаще регистрируется у больных с рецепторотрицательным статусом, в то время как у больных с положительными рецепторами эстрогена и прогестерона полная морфологическая регрессия опухоли встречается значительно реже.

Рост большинства солидных опухолей замедляется по мере увеличения их массы. На ранней стадии скорость роста опухоли максимальна, и ХТ должна быть наиболее эффективна: доля погибших опухолевых клеток в небольших опухолях больше, а в перерывах между курсами опухоль растет быстрее. Это представляет собой сущность гипотезы Гомпертца [18].

В 1964 г. Н. Skipper и F. Schabel описали экспоненциальный характер роста опухолевых клеток и показали способность к формированию резистентных к лекарственным влияниям клонов клеток, используя в качестве модели линию мышиной лейкемии L1210 [19]. В 1971 г. Н. Skipper развил математическую модель и попытался объяснить роль ХТ в кинетике роста клеток опухоли. По его модели, доза вводимой ХТ всегда необратимо повреждает определенную фракцию опухолевых клеток [20].

Основываясь на клинических данных, свидетельствующих о том, что у больных ранним или МР РМЖ, несмотря на проводимую ХТ, все равно возникает рецидив, L. Norton и R. Simon сделали вывод о том, что в промежутке между курсами ХТ опухолевые клетки способны к возобновлению роста. L. Norton и R. Simon предположили, что для повышения эффективности ХТ необходимо разработать такие методы, которые не позволили бы опухолевым клеткам возобновить свой рост в промежутке между циклами ХТ и увеличили бы количество погибших клеток путем введения максимальных доз цитостатиков [21, 22].

В связи с вышесказанным, учащение курсов ХТ должно уменьшить массу остаточной опухоли и ускорить время достижения эффекта. Интенсификация режима приводит к тому, что у опухолевых клеток нет возможности возобновить свой рост, и количество погибших опухолевых клеток таким образом увеличивается. Интенсивность дозы определяется как количество препарата, вводимого в единицу времени, и выражается в миллиграммах на квадратный метр ($\text{мг}/\text{м}^2$) в неделю. Учащенное введение цитостатиков путем уменьшения интервалов между курсами называется интенсифицированной (дозоуплотненной, уплотненной, учащенной, интенсивной) ХТ. При этом ряд режимов уплотненной ХТ проводят с использованием гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ). Поддержка кроветворения Г-КСФ позволяет увеличить интенсивность дозы препаратов,

что может привести к повышению эффективности ХТ [25, 26].

Задачей нашего исследования являлась попытка улучшить результаты лечения у больных с исходно неоперабельным МР РМЖ путем использования комбинированной ХТ в изученном ранее уплотненном режиме с сокращением интервала между введениями цитостатических препаратов до 2 нед. В наше исследование включено 2 группы больных МР РМЖ. Комбинацию паклитаксела с гемцитабином получали 26 пациентов и 25 – комбинацию доксорубицина с доцетакселом. Всем больным 2-й группы вводили Г-КСФ, в 1-й группе Г-КСФ использовался при лечении 3 пациентов.

Материалы и методы

В исследование включены больные МР РМЖ ($n = 51$), из них 26 пациенток (33–75 лет, средний возраст – 53,2) лечили паклитакселом и гемцитабином, 25 (27–73 года, средний возраст – 49,1) лечили доксорубицином и доцетакселом. Все больные ранее не получали ХТ и имели морфологически подтвержденный РМЖ. По классификации TNM, в группе паклитаксела с гемцитабином ($n = 26$): с критерием Т4 было 80,7% больных, с Т3 – 11,5%, с Т2 – 7,75%, с N3 – 46%, с N2 – 19,2%, с N1 – 23%, с N0 – 11,5%; в группе доксорубицина и доцетаксела: с Т4 – 17 (68%) больных, с Т3 – 6 (24%), с Т2 – 2 (8%), с N3 – 7 (28%), с N2 – 4 (16%), с N1 – 11 (44%), с N0 – 3 (12%). Все больные были проконсультированы хирургом и 47 из них признаны неоперабельными. Всем выполняли кор-биопсию с определением иммуногистохимического (ИГХ) рецепторного статуса, экспрессии HER2. Функциональный статус по ECOG (ФС) был от «0» до «2». Все больные имели измеримый или оцениваемый очаг, достаточный резерв костного мозга, нормальные функции почек и печени, удовлетворительные показатели общего и биохимического анализов крови. Из них 26 получали комбинацию паклитаксела с гемцитабином каждые 2 нед, 25 – доцетаксела с доксорубицином и Г-КСФ каждые 2 нед. При проведении ХТ паклитакселом и гемцитабином Г-КСФ использовался у 3 больных с профилактической целью.

Режим лечения был следующим. Паклитаксел вводили в дозе $175 \text{ мг}/\text{м}^2$ в 1-й день в виде 3-часового внутривенного (в/в) вливания с последующим введением гемцитабина $2000 \text{ мг}/\text{м}^2$ 30-минутной в/в инфузией в 1-й день каждые 2 нед. Паклитаксел всегда вводили до гемцитабина, используя следующую схему премедикации и профилактики рвоты: дексаметазон в дозе 20 мг перорально или внутримышечно за 12 ч и в/в за 1 ч до паклитаксела; димедрол в дозе 50 мг в/в за 30 мин до паклитаксела и циметидин 300 мг в/в за 30 мин до паклитаксела.

Таблица 2. Морфологические критерии патоморфоза опухоли при ХТ и/или лучевой терапии по адаптированной шкале Лавниковой–Miller–Payne

Степень патоморфоза	Основной критерий: общая структура опухоли	Вспомогательные критерии: состояние клеток и др.
0	Опухоль МЖ без признаков лечебного патоморфоза или с незначительными изменениями в отдельных опухолевых клетках	Паренхима опухоли полностью сохранена
I	Дистрофические изменения в части опухолевых клеток (до 30 %)	Несвойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия части клеток
II	Изменение опухоли МЖ: очаговое «исчезновение» паренхимы (для большинства опухолей с неравномерным увеличением стромы), для некоторых – увеличение некрозов. Признаки лечебного патоморфоза в опухоли МЖ выявляются в пределах 30–90 %	Резкий полиморфизм и дистрофия клеток, в ряде опухолей – появление гигантских полиморфных многоядерных клеточных форм
III	Резкое нарушение опухоли: паренхима лишь в виде разрозненных групп опухолевых клеток среди фиброзной основы или некроза. Выраженные признаки лечебного патоморфоза в опухоли МЖ > 90 % в виде единичных дистрофически измененных раковых клеток	Клетки в состоянии дистрофии и атипии
IV	Полное исчезновение клеточных элементов паренхимы опухоли или специфические для некоторых опухолей ее «следы» (роговые массы, костные балки и др.)	–

Доксорубин вводился в дозе 60 мг/м² в 1-й день в форме струйного в/в вливания с последующим введением доцетаксела 70 мг/м² в форме 1-часового в/в вливания в 1-й день. Лечение повторяли каждые 2 нед, с 3-го по 7-й дни каждого курса – лейкостим подкожно (п/к) 5 мкг/кг. Доксорубин всегда вводили до доцетаксела с премедикацией дексаметазоном.

Так как комбинация доцетаксела с доксорубином обладает высоким миелосупрессивным побочным действием, с 3-го по 7-й дни каждого курса ХТ по этой схеме использовался КСФ. Количество курсов варьировало от 2 до 6 (при отсутствии признаков прогрессирования заболевания, удовлетворительной переносимости цитостатиков, нарастании эффекта лечение продолжали до 6 курсов).

Целью применения лейкостима являлось сокращение продолжительности нейтропении II–IV степени и уменьшение ее выраженности для соблюдения 2-недельного интервала между введениями цитостатиков. Лейкостим применяли в дозе 5 мкг/кг в сутки п/к введением не ранее чем через 24 ч после введения цитостатиков, до нормализации показателей крови.

У всех больных, удовлетворявших критериям, получивших по крайней мере 1 курс ХТ, оценивали токсичность в соответствии с рекомендациями оценки токсичности NCI CTC. Оценка эффективности лечения выполнялась в соответствии с критериями RECIST. Оценка степени патоморфологического ответа производилась по шкале Лавниковой–Miller–Payne (табл. 2).

При достижении операбельного состояния пациенткам производилась операция: радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц или радикальная резекция. Далее адъювантное лечение осуществляли в зависимости от характеристик опухоли – 4 курса ХТ по схеме FAC всем больным, дистанционная лучевая терапия при отсутствии противопоказаний, гормонотерапия при положительном рецепторном статусе, терапия герцептином в течение 1 года при гиперэкспрессии HER2. Эндокринная терапия проводилась больным с рецепторположительными по рецепторам эстрогенов и/или рецепторам прогестерона опухолями и состояла в назначении тамоксифена по 20 мг в сутки на протяжении 5 лет и исключении функции яичников (у больных репродуктивного периода), больным в постменопаузе назначались ингибиторы ароматазы 3-го поколения.

Результаты

Пациентки с МР опухолевым процессом ($n = 26$) получили лечение по схеме: паклитаксел в дозе 175 мг/м² в 1-й день в форме 3-часового в/в вливания с последующим введением гемцитабина 2000 мг/м² в форме 30-минутного в/в введения в 1-й день 14-дневного цикла. КСФ вводился 3 больным с профилактической целью при выявлении нейтропении II–III степени для соблюдения 2-недельного интервала между введениями цитостатиков. Всего было проведено 111 курсов ХТ. Среднее количество курсов на каждую больную – 4,3 (3–6 курсов).



Рис. 1. Распределение больных по частоте объективного эффекта, режим паклитаксел + гемцитабин каждые 2 нед

Пятнадцати больным было проведено по 4 курса ХТ. Объективный эффект лечения составил 69,2% (из них 65,8% – частичная регрессия, 3,8% – полная). При этом стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 27% больных, прогрессирование опухолевого процесса – у 3,8%. Данные об эффективности ХТ по схеме паклитаксел + гемцитабин представлены на рис. 1.

Опухолевый процесс переведен в операбельное состояние у 22 (88%) из 25 пациенток. При этом у 4 из 7 больных со стабилизацией процесса был минимальный эффект (< 30% по RECIST), позволивший перевести опухолевый процесс в операбельное состояние. Радикальная мастэктомия выполнена 22 пациенткам. В одном случае, в связи с полным ответом на лечение, было решено ограничиться последующей лу-

Таблица 3. Эффективность в зависимости от рецепторного статуса в группе паклитаксела и гемцитабина, n = 26

Рецепторы	Объективный эффект, n (%)	ППЭ в опухоли, n (%)	ППЭ в ЛУ, n (%)
ЭР/ПР ⁻ ; HER2 ⁻ ; n = 4	3 (75)	1 (25)	2 (50)
ЭР/ПР ⁺ ; HER2 ⁻ ; n = 19	12 (63,2)	1 (5,3)	1 (5,3)
ЭР/ПР ⁻ ; HER2 ⁺ ; n = 1	1 (100)	0 (0)	0 (0)
ЭР/ПР ⁺ ; HER2 ⁺ ; n = 2	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Всего	18 (69,2)	2 (7,7)	5 (19,2)

чевой терапией на фоне гормонотерапии. У 2 пациенток с недостаточным ответом на проведенное лечение после дополнительного лечения в виде предоперационной лучевой терапии и еще у 1-й больной (со стабилизацией процесса) после проведения еще 4 курсов ХТ по схеме FAC опухолевый процесс был переведен в операбельное состояние. Им также была выполнена радикальная мастэктомия.

Лечебный патоморфоз в опухоли оценен у 22 больных, IV степень выявлена у 2 (9%) больных, III степень – у 3 (14%) больных, II степень – у 10 (45,5%) больных, I степень – у 6 (27%) больных, 0 степень – у 1 (4,5%) больной.

Лечебный патоморфоз в ЛУ оценен у 20 больных, из них IV степень отмечена у 5 (25%) больных, III – у 2 (10%) больных, II – у 4 больных (20%), I – у 4 больных (20%), 0 степень – у 5 больных (25%). Отек, оцененный патоморфологически, до лечения выявлен был у 20 (90%) из 22 больных, после лечения – у 8, следовательно, у 60% больных на фоне проведенной ХТ ушел отек.

Эффективность в зависимости от рецепторного статуса и HER2 представлена в табл. 3.

При анализе зависимости патоморфологических изменений от биологических характеристик опухолей по данным ИГХ установлено, что эффективность представленной комбинации в группе больных с трижды негативным РМЖ составила 75%, из 3 больных с эффектом у 1 был выявлен патоморфоз IV степени и в опухоли, и в метастатических ЛУ, еще у 1 больной – только в ЛУ (см. табл. 2). В группе больных с опухолью с положительными гормональными рецепторами эффективность составила 63,2%, из 12 больных с эффектом лишь у 1 был выявлен патоморфоз IV степени в опухоли и в метастатических ЛУ. У 2 больных ЭР/ПР⁺, HER2⁺ РМЖ был полный морфологический ответ в ЛУ. Спектр выявленной гематологической токсичности при проведении данного режима представлен в табл. 4.

Лейкопения II степени была выявлена у 3 (11,5%) больных, лейкопения III степени – у 2 (7,7%). Лишь у 3 больных потребовалось дополнительное введение КСФ с 3-го по 7-й дни курса ХТ для соблюдения интервала между введениями цитостатиков. Ни одного случая фебрильной нейтропении не было выявлено. Однако у 1 больной через 1 нед после 3-го курса ХТ возникло инфекционное осложнение – пневмония.

Наиболее выраженными побочными явлениями данной комбинации явились гепатотоксичность (максимально – III степень: 19,2% случаев) и нейротоксичность (II степень: 19,2%). Гепатотоксичность проявлялась чаще всего в виде повышения трансаминаз, нейротоксичность – в виде периферической полинейропатии. Костно-мышечная боль возникла более чем у половины больных. Более подробное распределение неге-

матологической токсичности по степеням представлено в табл. 5.

Вследствие побочных явлений пришлось увеличить интервал между курсами ХТ на 1 нед у 2 больных: у 1-й — после 3-го курса, у 2-й — после 4-го. Редуцировать дозы ХТ пришлось у 5 больных, из них у 4 (80%) вследствие гепатотоксичности III степени и лишь у 1 — из-за периферической нейропатии II степени. В 1 случае дозы обоих препаратов редуцировались на 25%

Таблица 4. Побочные явления (гематологические)

Явление	Степень тяжести, n (%)			
	I	II	III	IV
Анемия	—	—	—	—
Лейкопения	2 (7,7)	3 (11,5)	—	—
Тромбоцитопения	1 (3,8)	—	—	—
Нейтропения	2 (7,7)	2 (7,7)	2 (7,7)	—
Фебрильная нейтропения	—	—	—	—

Таблица 5. Побочные явления (негематологические)

Явление	Степень тяжести, n (%)			
	I	II	III	IV
Тошнота/рвота	1 (3,8)	1 (3,8)	—	—
Стоматит	—	—	—	—
Артралгия/миалгия	8 (31)	7 (27,2)	—	—
Астения	12 (46)	2 (7,7)	—	—
Аллергическая реакция в месте введения	1 (3,8)	—	—	—
Периферическая полинейропатия	6 (23)	5 (19,2)	—	—
Гепатотоксичность	6 (27)	5 (19,2)	5 (19,2)	—
Сердечная токсичность	1 (3,8)	—	—	—
Кожная токсичность в виде сыпи	—	2 (7,7)	—	—
Пневмония	1 (3,8)	—	—	—



Рис. 2. Распределение больных по частоте объективного эффекта, режим доцетаксел + доксорубицин + КСФ каждые 2 нед

у 2 пациенток при проведении 4-го курса, при проведении 5-го курса — также у 2 пациенток. У 2-й больной редуцировалась только доза паклитаксела при проведении 4-го курса ХТ.

Больные с МР РМЖ ($n = 25$) получили ХТ по схеме: доксорубицин в дозе 60 мг/м^2 в 1-й день в/в струйно с последующим введением доцетаксела 70 мг/м^2 в форме 1-часового в/в введения в 1-й день. Профилактическая поддержка лейкоцитимом п/к по 5 мкг/кг с 3-го по 7-й дни каждого курса проводилась всем больным, начиная с 1-го курса. Лечение повторяли каждые 14 дней. Всего было проведено 100 курсов ХТ. Большинству пациенток ($n = 19$) было проведено по 4 курса ХТ.

Объективный эффект лечения составил 64%, из них 60% — частичная ремиссия, 4% — полная. У 8 пациенток был получен минимальный ответ ($< 30\%$ по RECIST), который, однако, позволил перевести опухоль в операбельное состояние. При этом стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 36% больных, данные представлены на рис. 2.

Исходно неоперабельный РМЖ имела 21 из 25 больных. Данное сочетание позволило у 20 из 21 больной с исходно неоперабельным РМЖ (95%) перевести опухоль в операбельное состояние. Радикальная мастэктомия выполнена 23 больным и 1 — радикальная резекция. У 1 больной после дополнительного лечения в виде облучения также выполнена радикальная мастэктомия.

Лечебный патоморфоз в опухоли оценен у 24 больных, IV степень патоморфоза в опухоли выявлена у 4 (17%) больных, III степень у 5 (21%) больных, II степень — у 11 (46%) больных, I степень — у 4 (17%) больных.

Лечебный патоморфоз в ЛУ оценен у 21 больной, из них IV степень отмечена у 11 (52%) больных, III — у 2 (9,5%) больных, II — у 4 (19%) больных, I — у 3 (14%) больных, 0 степень — у 1 (4,5%) больной.

Отек до лечения был выявлен у 16 (67%) больных, после лечения — у 8 (33%). У 4 больных с ППЭ в опухоли был выявлен ППЭ и в ЛУ.

Таблица 6. Эффективность в зависимости от рецепторного статуса в группе доцетаксела и доксорубицина, n = 25

Рецепторы	Объективный эффект, n (%)	ППЭ в опухоли, n (%)	ППЭ в ЛУ, n (%)
ЭР/ПР ⁻ HER2 ⁻ n = 4	3 (75)	2 (50)	2 (50)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁻ n = 20	13 (65)	1 (5)	7 (35)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁺ n = 1	0 (0)	1 (100)	1 (100)
<i>Всего</i>	16 (64)	4 (16)	10 (40)

У единственной пациентки с гиперэкспрессией HER2 и положительными рецепторами (люминальный тип В), со стадией T4N1M0 после 4 курсов ХТ доцетакселом и доксорубицином выявлена IV степень лечебного патоморфоза, как в опухоли, так и в ЛУ.

Эффективность представленной комбинации ХТ в группе трижды отрицательных больных РМЖ составила 75 %, из 3 больных с эффектом лечения у 2 был выявлен патоморфоз IV степени и в опухоли, и в ЛУ (табл. 6). В группе больных с положительными гормональными рецепторами эффективность составила 65 %, у 7 из 13 больных с эффектом был выявлен патоморфоз IV степени в ЛУ, и лишь у 1 из них – в опухоли.

Побочные эффекты, выявленные при проведении ХТ доксорубицином и доцетакселом у больных МР РМЖ, представлены в табл. 7 и 8. Из гематологических наиболее серьезной явилась нейтропения IV степени в 20 % случаев, IV степени – у 16 % больных, в том числе фебрильная – у 8 %.

Таблица 7. Побочные явления (гематологические) в группе доцетаксела и доксорубицина, n = 25

Явление	Степень тяжести, n (%)			
	I	II	III	IV
Анемия	1 (4)	–	–	–
Лейкопения	–	5 (20)	4 (16)	4 (16)
Нейтропения	1 (4)	4 (16)	4 (16)	5 (20)
Фебрильная нейтропения	–	–	2 (8)	–

Из негематологических побочных явлений наиболее частыми были боли в мышцах и костях II степени – 24 %, астения II степени – 17 % и тошнота II степени также 17 %. Стоматит II степени возник у 9 % больных, аллергическая реакция в виде отека и гиперемии в месте введения – у 9 % пациенток. Увеличение интервала между курсами ХТ вследствие побочных явлений произведено у 2 больных, редукция доз химиопрепаратов – у 2 больных. У 10 больных курс введений КСФ пришлось пролонгировать до 7 дней, а у 1 пациентки – до 10 дней. Из них пролонгировать интервал между введениями цитостатиков на неделю, несмотря на дополнительную поддержку КСФ, пришлось у 2: у 1 – после 3-го курса ХТ, у 2-й – после 4-го. Также у этих 2 пациенток произвели редукцию доз химиопрепаратов на 25 % после 3-го и 4-го курса соответственно.

Время наблюдения за больными в группе паклитаксела с гемцитабином составило от 11 до 28 мес (медиана – 20 мес). За этот период прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 3 больных. У одной из них после лечения гемцитабином и паклитакселом опухоль не была переведена в операбельное состояние, радикальная мастэктомия была выполнена лишь после дополнительного курса лучевой терапии. Прогрессирование у данной больной было отмечено через

Таблица 8. Побочные явления (негематологические) в группе доцетаксела и доксорубицина, n = 25

Явление	Степень тяжести, n (%)			
	I	II	III	IV
Тошнота/рвота	8/3 (32/12)	4/1 (17/4)	–	–
Стоматит	–	2 (8)	–	–
Эзофагит	1 (4)	–	–	–
Диарея	–	1 (4)	–	–
Артралгия/миалгия	4 (17)	6 (24)	–	–
Астения	8 (32)	4 (17)	–	–
Аллергическая реакция в месте введения	–	2 (8)	–	–
Слезотечение	2 (8)	–	–	–
Синдром задержки жидкости	1 (4)	–	–	–
Кожная токсичность в виде сыпи	–	2 (8)	–	–

Таблица 9. Эффективность 2 уплотненных режимов неoadъювантной ХТ

Рецепторы, HER2	ПЭ, n (%)	ЧЭ, n (%)	СТ, n (%)	ПР, n (%)	Переведение в операбельное состояние, n (%)	Патоморфоз в опухоли, n (%) (n ₁ = 22, n ₂ = 24)					Патоморфоз в ЛУ, n (%) (n ₁ = 20, n ₂ = 20)				
						0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Паклитаксел (175 мг/м² в 1-й день, в/в) + гемцитабин (2000 мг/м² в 1-й день, в/в) каждые 2 нед															
ЭР/ПР ⁻ HER2 ⁻ n = 4	–	3 (75)	1 (25)	–	3 (75)	–	–	1 (33)	1 (33)	1 (33)	–	1 (33)	–	–	1 (33)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁻ n = 19	1 (5,3)	11 (58)	6 (31,6)	1 (5,3)	17 (89,5)	1 (6)	5 (29)	9 (53)	–	1 (6)	5 (29)	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (11,7)	1 (6)
ЭР/ПР ⁻ HER2 ⁺ n = 1	–	1 (100)	–	–	1 (100)	–	1 (100)	–	–	–	–	–	1 (100)	–	–
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁺ n = 2	–	2 (100)	–	–	2 (100)	–	–	–	2 (100)	–	–	–	–	–	2 (100)
<i>Всего</i> n = 26	1 (3,8)	17 (65,4)	7 (27)	1 (3,8)	23 (88,5)	1 (4,5)	6 (27)	10 (45,5)	3 (14)	2 (9)	5 (25)	4 (20)	4 (20)	2 (10)	5 (25)
Доксорубин (60 мг/м² в 1-й день, в/в) + доцетаксел (70 мг/м² в 1-й день, в/в) каждые 2 нед															
ЭР/ПР ⁻ HER2 ⁻ n = 4	1 (25)	2 (50)	1 (25)	–	4 (100)	–	1 (25)	2 (50)	–	1 (25)	–	–	1 (25)	1 (25)	2 (50)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁻ n = 20	–	13 (65)	7 (35)	–	19 (95)	–	3 (16)	9 (47)	5 (26)	2 (10)	1 (7)	3 (20)	2 (13)	1 (7)	8 (53)
ЭР/ПР ⁺ HER2 ⁺ n = 1	–	–	1 (100)	–	1 (100)	–	–	–	–	1 (100)	–	–	–	–	1 (100)
<i>Всего</i> n = 25	1 (4)	15 (60)	9 (36)	0 (0)	20 (95)	–	4 (17)	11 (46)	5 (21)	4 (17)	1 (5)	3 (15)	3 (15)	2 (10)	11 (55)

Примечание. ПЭ – полный ответ, ЧЭ – частичный ответ, СТ – стабилизация, ПР – прогрессирование.

19 мес в виде появления метастаза в подмышечный ЛУ с контралатеральной стороны. У 2-й больной прогрессирование наступило через 15 мес в виде метастазов в кости. У 3-й больной через 12 мес появились метастазы в печени.

В группе доцетаксела с доксорубином время наблюдения составило от 21 до 49 мес (медиана – 31 мес). За этот период прогрессирование выявлено у 5 больных.

Медиана времени до прогрессирования в обеих группах не достигнута. Не выявляется полной корреляции между степенью лечебного патоморфоза и оценкой эффективности лечения по данным клинического обследования. По данным клинического и инструментального обследования в группе паклитаксела и гемцитабина эффективность выше – 69,2% по сравнению с 64% в группе доцетаксела и доксорубина. Степень

полного лечебного патоморфоза в опухоли составила 9%, в ЛУ (1-я группа) – 25%, в опухоли – 17%, в ЛУ (2-я группа) – 52%. Обобщенные данные об эффективности 2 режимов ХТ представлены в табл. 9.

Заключение

В настоящем нерандомизированном клиническом исследовании изучены 2 терапевтических режима, использованных в индукционной ХТ МР исходно неоперабельного РМЖ. Комбинация паклитаксела с гемцитабином в уплотненном режиме в качестве индукционной терапии у 26 больных оказалась клинически эффективной и позволила перевести опухоль в операбельное состояние у 22 (88%) из 25 больных. Среди этих больных полный объективный эффект получен у 1 (3,8%) больной, частичный – у 17 (65,4%); из 7 больных, у которых

зарегистрирована стабилизация, четырем, у которых имел место минимальный эффект (< 30 % по шкале RECIST), выполнили радикальную мастэктомию. При патоморфологическом исследовании патоморфоз III–IV степени в опухоли выявлен у 5 (23 %) из 22 больных, в ЛУ – у 7 (35 %) из 20 больных. Сочетание доцетаксела с доксорубицином с КСФ каждые 2 нед позволило у 20 (95 %) из 21 больной перевести опухоль в операбельное состояние. Среди этих больных полный клинический эффект получен у 1 (4 %) больной, частичный – у 15 (60 %) из 9 больных, у которых зарегистрирована стабилизация; у 8 имел место минимальный эффект (< 30 % по шкале RECIST), им также удалось выполнить радикальную мастэктомию. При патоморфологическом исследовании патоморфоз III–IV степени в опухоли выявлен у 9 (37,5 %) из 24 больных, в ЛУ – у 13 (62 %) из 21 больной.

Таким образом, полученные данные дают представление об эффективности и переносимости комбинаций паклитаксела с гемцитабином и доцетаксела с доксорубицином в уплотненном режиме при ХТ МР РМЖ. Эффективность обоих режимов примерно одинакова, однако переносимость изученного сочетания паклитаксела и гемцитабина в целом лучше, так как не обладает выраженным миелосупрессивным действием и поэтому практически не требует применения КСФ.

У 88 % больных опухоль удалось перевести в операбельное состояние после проведения ХТ гемцитабином и паклитакселем, у 100 % – доцетакселем и доксорубицином. Интенсификация позволяет значительно сократить сроки проведения предоперационного лечения, что является немаловажным психологическим фактором для пациенток, страдающих РМЖ.

Клиническая регрессия опухоли коррелирует со степенью терапевтического патоморфоза в опухолях и является важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимой терапии. Важность данного факта состоит в том, что позволяет в резистентных случаях определить оптимальный подход в назначении адъювантного лечения.

Наиболее частыми побочными эффектами при проведении ХТ паклитакселем и гемцитабином были периферическая нейропатия и гепатотоксичность в виде повышения трансаминаз. Выраженность этих явлений купировалась проведением дополнительного симптоматического лечения.

Комбинация доцетаксела и доксорубицина каждые 2 нед обладает выраженным миелосупрессивным действием, что успешно купируется дополнительным профилактическим использованием КСФ.

Невысокая частота полных патоморфологических ответов первичной опухоли и метастазов в ЛУ связана с тем, что подавляющее число больных (19 из 26; 73 %) имело люминальный тип опухоли, для которого такой ответ типичен [27, 28].

Комбинация паклитаксела с гемцитабином в интенсивном уплотненном режиме обладает выраженной противоопухолевой активностью при РМЖ и характеризуется удовлетворительной переносимостью с отсутствием выраженного миелосупрессивного эффекта. В связи с этим использование данной комбинации практически не требует применения КСФ, что удобно и более выгодно экономически. Этот терапевтический режим может быть использован в качестве индукционной ХТ, позволяя перевести неоперабельную опухоль в операбельное состояние у 88 % больных МР РМЖ, что чрезвычайно важно для этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. Вестн РОНЦ 2010;21(1):57–9.
2. Hortobagyi G.N., Buzdar A.U., Strom E.A. et al. Primary chemotherapy for early and advanced breast cancer. *Cancer Lett* 1995;90(1):103–9.
3. Haagensen C.D., Stout A.P. Carcinoma of the breast. P. I. Results of treatment. *Ann Surg* 1942;116(6):801–15.
4. Haagensen C.D., Stout A.P. Carcinoma of the breast. P. II. Criteria of operability. *Ann Surg* 1943;118:859–870,1032–51.
5. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni P. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995;332(14):901–6.
6. Портной С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы. Российская научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения рака молочной железы». Сибирск онкол журн 2008;2:14–22.
7. Coskun U., Gunel N., Onuk E. et al. Effect of different neoadjuvant chemotherapy regimens on locally advanced breast cancer. *Neoplasma* 2003;50(3):210–6.
8. Jones R.L., Salter J., A'Hern R. et al. Relationship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(2):315–23.
9. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. *Clin Cancer Res* 2004;10(19):6662–8.
10. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11(16): 5678–85.
11. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007;13(8):2329–34.
12. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(8):1275–81.
13. Haagensen C. Diseases of the breast. Philadelphia, Saunders, 1965.
14. Борисов В.И., Сарибекян Э.Л. Неoadъювантная ХТ рака молочной железы.

- В кн.: Новое в терапии рака молочной железы. М., 1998. С. 43–7.
15. Тюляндин С.А. Значение предоперационной химиотерапии у больных раком молочной железы. Материалы IV ежегодной Росс онкол конференции, 2009.
 16. Colozza M., Gori S., Mosconi A.M. et al. Induction chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (CAP) in a combined modality approach for locally advanced and inflammatory breast cancer. Long term results. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(1):10–7.
 17. Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20(6): 1456–66.
 18. Norton L. Conceptual and practical implications of breast tissue geometry: toward a more effective, less toxic therapy. *Oncologist* 2005;10(6):370–81.
 19. Skipper H.E., Schabel F.M., Wilcox X. Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII: On the criteria and kinetics associated with «curability» of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1964;35:1–111.
 20. Skipper H.E. Kinetics of mammary tumor cell growth and implications for therapy. *Cancer* 1971;28(6):1479–99.
 21. Norton L., Simon R. The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986;70(1):163–9.
 22. Norton L., Simon R., Brereton H.D. et al. Predicting the course of Gompertzian growth. *Nature* 1976;264(5586):542–55.
 23. Hortobagyi G.N., Ames F.C., Buzdar A.U. et al. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988; 62:2507–16.
 24. Perloff M., Lesnick G.J., Korzun A. et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 1988;6:261–9.
 25. Pierce L.J., Lippman M., Ben-Baruch N. et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:949–60.
 26. Low J.A., Berman A.W., Steinberg S.M. et al. Long-term follow-up for locally advanced and inflammatory breast cancer patients treated with multimodality therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:4067–74.
 27. Ueno N.T., Buzdar A.U., Singletary S.E. et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: Twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;40:321–9.
 28. Clark J., Rosenman J., Cance W. et al. Extending the indications for breast-conserving treatment to patients with locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:345–50.
 29. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17(2):460–9.
 30. Cristofanilli M., Buzdar A.U., Snelge N. et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:1775–82.
 31. Favret A.M., Carlson R.W., Goffinet D.R. et al. Locally advanced breast cancer: Is surgery necessary? *Breast J* 2001;7:131–7.
 32. Heys S.D., Hutcheon A.W., Sarkar T.K. et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002;3 Suppl 2:S69–74.
 33. Harris E.E., Schultz D., Bertsch H. et al. Ten year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1200–18.
 34. McIntosh S.A., Ogston K.N., Payne S. et al. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. *Am J Surg* 2003;185(6):525–31.
 35. Therasse P., Mauriac L., Welnicka-Jaskiewicz M. et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003;21(5):843–50.
 36. Espinosa E., Morales S., Borrega P. et al. Docetaxel and high-dose epirubicin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54(6):546–52.
 37. Ezzat A.A., Ibrahim E.M., Ajarim D.S. et al. Phase II study of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin for operable and locally advanced breast cancer: analysis of 126 patients. *Br J Cancer* 2004;90(5):968–74.
 38. Gajdos C., Tartert P.I., Estabrook A. et al. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 2002;80(1):4–11.
 39. Lebowitz P.F., Eng-Wong J., Swain S.M. et al. A phase II trial of neoadjuvant docetaxel and capecitabine for locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10(20):6764–9.
 40. De Matteis A., Nuzzo F., D'Aiuto G. et al. Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment in patients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast: a single-center, phase II study. *Cancer* 2002; 94(4):895–901.
 41. Shen J., Valero V., Buchholz T.A. et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11(9):854–60.
 42. Thomas E., Holmes F.A., Smith T.L. et al. The use of alternate, non-cross-resistant adjuvant chemotherapy on the basis of pathologic response to a neoadjuvant doxorubicin-based regimen in women with operable breast cancer: long-term results from a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2294–302.
 43. Erol K., Baltali E., Altundag K. et al. Neoadjuvant chemotherapy with cyclophosphamide, mitoxantrone, and 5-fluorouracil in locally advanced breast cancer. *Onkologie* 2005;28(2):81–5.
 44. Gradishar W.J., Wedam S.B., Jahanzeb M. et al. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(8):1297–304.
 45. Tham Y.L., Gomez L.F., Mohsin S. et al. Clinical response to neoadjuvant docetaxel predicts improved outcome in patients with large locally advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(3):279–84.
 46. Veyret C., Levy C., Chollet P. et al. Inflammatory breast cancer outcome with epirubicin-based induction and maintenance chemotherapy ten-year results from the French Adjuvant Study Group GETIS 02 Trial. *Cancer* 2006;107(11):2535–44.
 47. Ellis G.K., Green S.J., Russell C.A. et al. SWOG 0012, a randomized phase III comparison of standard doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) followed by weekly paclitaxel (T) versus weekly doxorubicin and daily oral cyclophosphamide plus G-CSF (G) followed by weekly paclitaxel as neoadjuvant therapy for inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:537–9.
 48. Villman K., Ohd J.F., Lidbrink E. et al. A phase II study of epirubicin, cisplatin and capecitabine as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced or inflammatory breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;43:1153–60.
 49. Von Minckwitz G., Kümmel S., Vogel P. et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GePAR-Trio study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(8):552–62.
 50. Manga G.P., Shahi P.K., Urena M.M. et al. Phase II study of neoadjuvant treatment with doxorubicin, docetaxel, and capecitabine in locally advanced or inflammatory breast cancer. *Breast Cancer* 2009, doi: 10.1007/s12282-009-0136-6.

Алгоритм комплексной терапии локальных рецидивов рака молочной железы с учетом изменения иммунофенотипа первичной опухоли

О.Б. Дружков, М.О. Дружков, И.Г. Гатауллин

Кафедра онкологии и хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;
 ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения
 Республики Татарстан, Казань

Контакты: Максим Олегович Дружков m.a.x2002@mail.ru

Цель исследования: разработка тактики комплексного лечения локального рецидива с учетом изменения иммунофенотипов первичной опухоли и локального рецидива рака молочной железы (РМЖ). Исследовано изменение иммунофенотипа РМЖ от первичной опухоли к локальному рецидиву. В зависимости от указанных изменений, а также от клинической формы рецидивной опухоли разработан алгоритм лечения локальных рецидивов РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, локальный рецидив, иммунофенотип, иммуногистохимические показатели рака, алгоритм лечения

Algorithm of the breast cancer complex treatment consider dynamics of the primary tumor immunophenotype

O.B. Druzhkov, M.O. Druzhkov, I.G. Gataullin

Department of Oncology, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of the Russia;
 Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

The study was undertaken to elaborate combination treatment tactics for local recurrences with regard to a change in the immunophenotypes of a primary tumor and locally advanced recurrence of breast cancer (BC). The change of the immunophenotype of BC from primary tumor to local recurrence was studied. A treatment algorithm for local recurrent BC was developed in accordance with the above changes and the clinical form of a recurrent tumor.

Key words: breast cancer, local breast cancer recurrences, immunophenotype, immunohistochemical value of cancer, algorithm of treatment

В Российской Федерации рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре женских онкологических заболеваний [1]. На протяжении ряда лет ежегодно отмечается рост заболеваемости РМЖ. Так, в Республике Татарстан с 2005 по 2010 г. заболеваемость РМЖ возросла с 56 до 76,2 человек на 100 тыс. женского населения и вышла на 1-е место по заболеваемости в общей популяции. С ростом заболеваемости растет и общее количество операций на молочной железе (МЖ). Наряду со стандартными модифицированными радикальными мастэктомиями все чаще выполняются органосохраняющие операции (ОСО). В связи с этим все острее встает вопрос о диагностике и выборе тактики лечения местных рецидивов. До настоящего времени не решен вопрос как о выборе объема оперативного вмешательства по поводу местных рецидивов, так и о дальнейшей лучевой и лекарственной терапии.

Выбор метода лечения РМЖ определяется стадией заболевания, клинической формой опухоли, возрастом и общим состоянием больной, а также дополнительными данными, которые характеризуют отдельные свойства опухоли и организма (гормональные, иммунные

и другие) [2]. Для лечения РМЖ эффективны все известные в настоящее время в онкологии методы специфического воздействия на злокачественную опухоль: хирургический, лучевой и медикаментозный (химиотерапия (ХТ), гормонотерапия, таргетная терапия) [3].

Успехи лечения относятся, главным образом, к ранним стадиям заболевания, когда опухоль развивается на ограниченном участке железы и не выходит за пределы ближайшего этапа лимфогенного метастазирования [4]. Нередко наступает рецидив заболевания (возникновение локальных рецидивов (ЛР) или генерализация заболевания за счет клинического проявления гематогенного метастазирования) [5]. В отличие от доброкачественных опухолей, РМЖ, так же как и рак любой другой локализации, имеет способность как к лимфогенному или гематогенному метастазированию, так и к местному рецидивированию [6]. Локальный рецидив (ipsilateral breast cancer recurrence) – опухоль, аналогичная по морфологическому строению первичной, возникшая после радикальной операции в оставшейся части МЖ (после органосохраняющего лечения) в области послеоперационного рубца или мягких тканей вне рубца на одноименной поверхности грудной клет-

ки (после мастэктомии) и не ассоциированная с поражением регионарных лимфатических узлов (ЛУ) [7].

Известно, что раковая опухоль, являясь гетерогенной по клеточному составу, характеризуется различными по скорости роста, кариотипу, иммуногенности, экспрессии рецепторов, чувствительности к лекарственной терапии субпопуляциями клеток [8]. Опухоль, взаимодействуя с окружающими тканями и условиями среды, испытывая влияние гипоксии, диспепсии, токсическое, лекарственное, гормональное воздействие, а также множество других факторов, претерпевает генетические изменения [9, 10]. Геномная неустойчивость неизбежно затрагивает и иммунофенотип рецидивной опухоли, нередко отличающийся от такового первичной опухоли РМЖ. На протяжении жизни и в процессе лечения раковая опухоль изменяется по клеточному составу, а значит должна меняться и тактика лечения ЛР.

Для выбора тактики комплексного лечения ЛР РМЖ недостаточно одного гистологического исследования, необходимо проводить иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии рецепторов стероидных гормонов, а также онкобелка *HER2*.

Цель исследования: разработка тактики комплексного лечения ЛР с учетом изменения иммунофенотипов первичной опухоли и ЛР РМЖ.

Материалы и методы

По данным Республиканского клинического онкологического диспансера Республики Татарстан, за период с 2000 по 2011 г. прооперировано 5808 пациентов с диагнозом РМЖ, среди них 108 пациентов с ЛР, что составляет 1,85% общего числа пациентов, получавших хирургическое лечение по поводу первичного РМЖ.

Все пациенты с резектабельными формами ЛР подвергались оперативному лечению. Объем хирургического вмешательства зависел от размеров рецидивной опухоли и был представлен несколькими вариантами: иссечение рецидива в области послеоперационного рубца или на передней грудной стенке (55,2%), ампутирование резецированной МЖ (простая мастэктомия) после ОСО (30,5%), повторная ОСО (в сочетании с пластической коррекцией и без) (11,4%), иссечение локорегионарного рецидива (2,9%).

Все препараты подвергались гистологическому и ИГХ-исследованию, проводимому с использованием моноклональных антител к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, белку онкогена *HER2*. Полученные результаты подлежали сравнению с соответствующими показателями первичных опухолей у данных пациентов.

Результаты и обсуждение

Изменения иммунофенотипов ЛР РМЖ произошли как за счет увеличения или уменьшения экспрессии рецепторов стероидных гормонов, так и за счет изменения экспрессии онкогена *HER2* (рис. 1).

Таким образом, установлено, что фенотипические признаки первичной опухоли и локального рецидива по основным ИГХ-показателям отличаются в 57,69% случаев. Согласно нашим наблюдениям, изменение от гормононегативных опухолей к гормонопозитивным было в 46,7% случаев. Фенотип гормононегативных опухолей поменялся в 40% наблюдений. Изменения экспрессии онкогена *HER2* наблюдали в 13,3% случаев. Опухоли с фенотипом ЭР-, Пр-, neu+++ (*HER2*-тип) не изменили своих молекулярно-генетических свойств. Третьи негативные опухоли поменяли молекулярно-генетические свойства у 1/3 пациентов. У подавляющего большинства опухолей с иммунофенотипом Эр+, Пр-, neu- (75%) снизилась экспрессия рецепторов стероидных гормонов, в результате чего они стали трижды негативными. То же произошло и с опухолями с более выраженной экспрессией рецепторов стероидных гормонов (фенотип Эр+, Пр+, neu-). Но только небольшое количество таких опухолей (25%), ввиду высокой экспрессии, успели поменять свой статус в процессе лечения. У опухолей с люминальным молекулярно-генетическим подтипом В (Эр+, Эр-, neu+++ и Эр+, Пр+, neu+++), изменился фенотип не только за счет снижения или увеличения экспрессии рецепторов стероидных гормонов, но и за счет снижения экспрессии белка онкогена *HER2*.

Российские исследователи классифицировали ЛР РМЖ по клинко-морфологическим данным. Осложненная форма характеризуется возникновением рецидивов в ранние сроки, они имеют большие размеры, чаще возникают после ОСО или располагаются на грудной стенке вне рубца. К основным клинко-морфологическим признакам относятся: инфильтрация окружающих тканей вокруг опухолевого узла, изъязвление опухоли, наличие кисты с разрастанием опухоли в стенке, наличие свища и сочетание вышеперечисленного. ЛР неосложненной формы, как правило, возникают в более поздние сроки и имеют сравнитель-

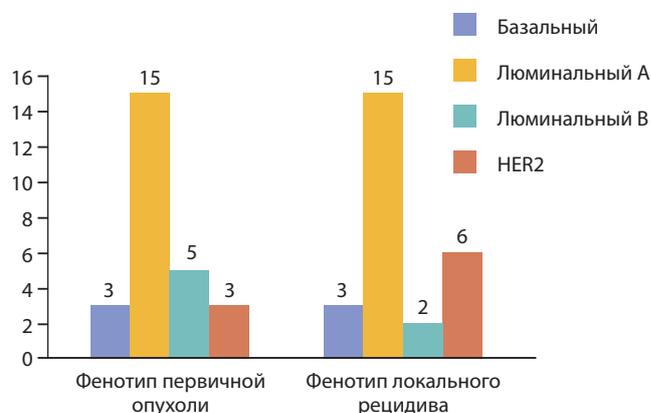


Рис. 1. Распределение пациентов с первичной опухолью и ЛР по молекулярно-генетическим подтипам

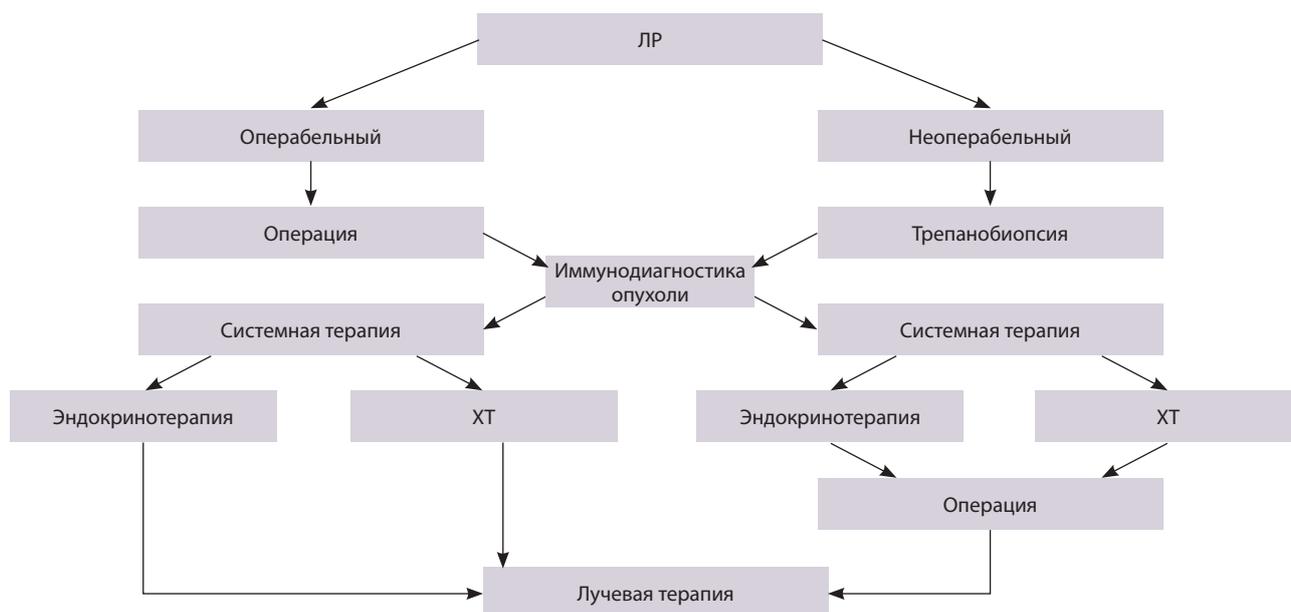


Рис. 2. Алгоритм комплексной терапии ЛР РМЖ

но менее агрессивное течение. К основным клинко-морфологическим признакам относятся: подвижность опухолевого узла, отсутствие инфильтрации окружающих тканей и признаков распада опухоли.

Нами разработан алгоритм комплексной терапии ЛР РМЖ. В основе алгоритма – деление ЛР на местно-операбельные и первично неоперабельные формы (рис. 2).

Комплексное лечение пациентов с операбельной формой ЛР начинают с хирургического удаления рецидивной опухоли. Объем хирургического вмешательства зависит от размеров рецидивной опухоли, предшествующей операции и представлен несколькими вариантами. После радикальных мастэктомий проводится иссечение рецидива в области послеоперационного рубца или на передней грудной стенке. После предшествующей ОСО проводится ампутация остатка МЖ (простая мастэктомия), если размер рецидивной опухоли в наибольшем измерении > 2 см. В случае, когда размер рецидивной опухоли не превышает 2 см, проводится повторная ОСО (в сочетании с пластической коррекцией и без), с отступом от краев опухоли ≥ 2 см и гистологическим исследованием резекционных линий на степень их чистоты. Все удаленные опухоли подвергаются гистологическому и ИГХ-исследованию. В зависимости от результатов назначается лекарственная терапия. Если опухоль оказывается гормонозависимой с высокой экспрессией рецепторов стероидных гормонов (7–8 баллов), то целесообразнее всего проведение гормонотерапии 1–3-й линии. В случае низкой экспрессии стероидных гормонов в рецидивной опухоли или ее отсутствия проводится полихимиотерапия с последующей эндокринотерапией.

Хирургическое лечение ЛР осложненной формы в большинстве случаев затруднительно ввиду врастания в переднюю грудную стенку или близлежащие крупные сосудисто-нервные пучки, либо ввиду больших размеров рецидивной опухоли, отсутствия ее четких границ и отсутствия возможности закрытия кожного дефекта операционной раны. Поэтому комплексное лечение неоперабельных ЛР целесообразно начинать с системного лечения, основной целью которого является уменьшение размеров рецидивной опухоли для возможности дальнейшего ее удаления. В первую очередь должна проводиться системная терапия осложненной (неоперабельной) формы ЛР РМЖ, включающая ХТ и эндокринотерапию. Пациентам, ранее получавшим полихимиотерапию 1-й линии с антрациклинсодержащими схемами (FAC, CAF, AC), целесообразнее проводить более агрессивные таксано- и платиносодержащие схемы ХТ и т. п.

В случае, если неоперабельная форма ЛР сопровождается отдаленным метастазированием, рецидивная опухоль на фоне системного лечения будет являться своеобразным маркером прогрессирования заболевания и показателем ее эффективности. Данным пациентам дальнейшее оперативное лечение целесообразнее всего проводить только в случае стабилизации заболевания и его длительной ремиссии. Местное воздействие является следующим этапом комплексной терапии осложненных (неоперабельных) форм ЛР. К оперативному лечению рецидивной опухоли следует приступать только в случае регресса опухоли под воздействием системной терапии. В том случае, если достигнуть положительного эффекта от лекарственного лечения не удалось и опухоль по-прежнему хирургически неудаима, целе-

сообразно проведение лучевой терапии. Необходимо учитывать срок с момента проведения лучевого лечения ≥ 3 лет.

Выводы

В результате многочисленных международных многоцентровых рандомизированных исследований разработаны единые стандарты лечения пациентов с первичным РМЖ, которых должны придерживаться онкологи, планируя тактику лечения. Что касается ЛР РМЖ, тактика лечения должна быть строго индивидуальна для каждого пациента, необходим комплексный подход

к лечению, включающий в себя ХТ, эндокринотерапию, хирургическое и лучевое лечение. Перед началом системного лечения требуется обязательная верификация рецидивной опухоли.

Резектабельные опухоли должны быть исследованы после повторного оперативного вмешательства, нерезектабельные должны подвергаться трепанобиопсии или эксцизионной биопсии с последующим гистологическим, а также ИГХ-исследованием рецидивной опухоли.

Внедрение в клиническую практику разработанного алгоритма позволит улучшить отдаленные результаты комплексного лечения ЛР РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). М.: 2011. 260 с.
2. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001. 344 с.
3. Чебнэр Б.Э., Линч Т.Дж., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 656 с.
4. Аничков Н.М. Биологические и клинико-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей. Мед академ журн 2003;1:5–10.
5. Bhandari T., Dizon D.S., Taneja C. Clinical characteristics of women presenting with skin only recurrence of breast cancer. Am J Surg 2007;194(4):494–6.
6. Yamashita S., Masuda Y., Kurizaki T. et al. Survivin expression predicts early recurrence in early-stage breast cancer. Anticancer Res 2007;27(4):2803–8.
7. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. и др. Срок наступления ЛР у больных первично-операбельным раком молочной железы при различной лечебной тактике. Сибирск онкол журн 2008;6:17–20.
8. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Издат. дом СПбМАПО, 2007. 212 с.
9. St. Croix B., Rago C., Vélculescu V. et al. Genes expressed in human tumor endothelium. Science 2000;289(5482):1197–202.
10. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(19):10869–74.

Лечение карциносарком яичников (обзор литературы)

А.Н. Грицай¹, С.А. Швачко², Н.И. Лазарева¹, С.Б. Петерсон², А.П. Николаев¹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

²кафедра онкологии лечебного факультета ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контакты: Сергей Александрович Швачко sashvachko@gmail.com

В обзоре освещаются этиология, особенности клинического течения и современные подходы к диагностике и лечению злокачественных смешанных мюллеровских опухолей яичников.

Ключевые слова: саркома яичников, карциносаркома, смешанная мюллеровская опухоль

Management of ovarian carcinosarcomas (review of literature)

A.N. Gritsai¹, S.A. Shvachko², N.I. Lazareva¹, S.B. Peterson², A.P. Nikolaev¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Department of Oncology, Faculty of Therapeutics, Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

This review contains data on an aetiology, features of a clinical presentations and modern approaches in diagnostics and treatment of ovarian carcinosarcomas.

Key words: ovarian sarcomas, carcinosarcoma, malignant mixed mullerian tumours

Карциносаркомы яичников (КСЯ) – это редкие злокачественные опухоли. Для них характерно наличие как карциноматозного, так и стромального (саркоматозного) элементов опухоли (синонимы: *злокачественная смешанная мезенхимальная опухоль* (ЗСМО), *метастатическая карцинома*) [22]. КСЯ составляют 1–4% всех злокачественных новообразований яичников. Стромальный компонент может быть гомологичен Мюллеровскому протоку и напоминать эндометриальную стромальную саркому или, реже, фибросаркому и лейомиосаркому. При другом гистологическом типе он может содержать гетерологические тканевые элементы, такие как жировая ткань, поперечнополосатая мышца, хрящевая или костная ткань.

В англоязычной литературе описано < 400 случаев КСЯ [33]. КСЯ составляют ≤ 1% всех злокачественных опухолей яичников. По наблюдению J. Chang et al., средний возраст больных ЗСМО яичников составил 65 (26–85) лет [10]. До 70% ЗСМО яичников диагностируют уже в запущенной стадии (III–IV стадия по FIGO) [10]. По литературным данным, частота заболеваемости КСЯ выше у женщин, подвергшихся лучевой терапии в области малого таза.

Как и рак яичников, КСЯ принято стадировать в соответствии с классификацией Международной ассоциации акушеров-гинекологов (FIGO, 2009 г.).

Согласно последним данным, этиопатогенез КСЯ имеет сходство с таковым карциносарком тела матки и соответствует моноклональной теории гистогенеза [23].

КСЯ развиваются из покровного эпителия яичников или из очагов эндометриоза, поэтому могут рассматриваться как высокодифференцированный рак яичников (РЯ) с метастатическим саркоматозным компонентом. Клинический ответ КСЯ на лекарственную терапию с включением препаратов платины, эффективную при РЯ, подтверждает эту точку зрения.

Клиническая картина КСЯ аналогична таковой при РЯ: наличие опухоли в брюшной полости, асцит и симптомы кишечной непроходимости [17]. У больных КСЯ также отмечается повышение титра онкомаркера СА-125, что затрудняет дифференциальную диагностику. Brown et al. полагают, что данный онкомаркер может служить для контроля эффективности лечения КСЯ [7]. В большинстве случаев диагноз ставится после проведения оперативного вмешательства. Диагноз ЗСМО может быть подтвержден иммуногистохимическим исследованием [25].

ЗСМО яичников характеризуются крайне агрессивным течением. Для этого злокачественного новообразования характерно такое же распространение, как и для РЯ. К моменту постановки диагноза у 75% больных выявляется опухолевое поражение брюшины, сальника, органов малого таза и регионарных лимфатических узлов, более чем в 50% случаев выявляются отдаленные метастазы. У пациенток с КСЯ прогноз хуже, чем у больных РЯ при одинаковой стадии по FIGO [7].

Из факторов прогноза наибольшее значение имеет стадия заболевания по FIGO. Пациенты с ранними

стадиями заболевания имеют преимущества в общей выживаемости по сравнению с пациентами с более распространенными стадиями. По данным J.S. Verek, безрецидивный период увеличивается при отсутствии остаточной опухоли после операции. Так, в его наблюдении продолжительность безрецидивного периода у 2 больных после адъювантной химиотерапии (ХТ) с включением эпирубина и цисплатина (6 курсов) превысила 3 года [4, 5]. По данным J. Chang et al. (1995), такие характеристики КСЯ как гомологическая или гетерологическая гистологическая структура опухоли, а также тип, выраженность и степень злокачественности эпителиального компонента в опухоли на прогноз не влияют [10]. В некоторых исследованиях отмечается связь гетерологической структуры опухоли с быстрым прогрессированием заболевания, следовательно, и с худшим прогнозом. Часть авторов [17] не придают значения этому фактору, так как гетерологический гистологический тип выявляется, как правило, при более запущенных стадиях заболевания и общая выживаемость одинакова для таких же стадий гомологических ЗСМО яичников. Медиана выживаемости больных КСЯ после комбинированного лечения (оптимальной циторедуктивной операции и ХТ препаратами платины) составляет 19 мес [37], 5-летняя выживаемость — 18–27% [40], большинство пациенток умирают в течение 2 лет.

Наибольшее значение в лечении данной патологии имеет хирургический метод. Доступные в литературе данные свидетельствуют о значительной роли максимальной циторедукции в улучшении прогноза больных ЗСМО яичников. Rutledge et al. выявили улучшение прогноза у больных КСЯ III стадии по FIGO, подвергшихся оптимальной циторедуктивной операции [33]. Данные E. Brown et al. подтверждают это заключение: у пациенток с III стадией по FIGO, которым проведена оптимальная циторедукция, отмечены более высокие показатели выживаемости (медиана выживаемости составила 14,8 мес по сравнению с 3,1 мес у пациенток, которым циторедуктивная операция выполнена в субоптимальном или неоптимальном объеме; $p < 0,001$) [7]. Большинство авторов указывают на то, что выполнение оперативного вмешательства при КСЯ связано с большим количеством осложнений [39]. ЗСМО яичников характеризуется склонностью к распаду и повышенной кровоточивостью, что обычно приводит к большей кровопотере во время операции. Хирургическая тактика при этой патологии совпадает с таковой при РЯ [25].

Разработаны различные ХТ-режимы с широким диапазоном ответа на лечение. Данные всех опубликованных исследований приведены в таблице.

До сих пор однозначно не определена роль лучевой терапии. Ряд авторов считает, что применение лучевой

терапии при ЗСМО яичников, которые в большинстве случаев диагностируются в запущенной стадии и клинически проявляются как РЯ (распространение по брюшине), нецелесообразно. Лучевая терапия может применяться у пациенток с резистентной к ХТ первичной опухолью или рецидивом, ограниченным малым тазом.

В настоящий момент перспективным направлением для исследования является применение таргетной терапии в лечении КСЯ. Эффективность подобного лечения зависит от наличия «мишеней» в опухоли. В исследовании M. Sawada (2003) обнаружена экспрессия HER2 (c-erbB-2) в 9 из 16 случаев карциносаркомы матки, и только в 1 случае выявлена амплификация гена *HER2* при FISH [34]. В исследовании M.R. Rasspollini (2006) положительная реакция *HER2* была выявлена в 9 из 28 случаев, в 4 из них отмечалась экспрессия HER2+++ , во всех образцах выявлена амплификация *HER2* при FISH-реакции [32]. В остальных исследованиях экспрессия *HER2* отмечена в 0–88% случаев. Вышеперечисленные данные поднимают вопрос о возможности применения трастузумаба, моноклонального антитела к HER2, у больных со ЗСМО женских половых органов. Рецептор к эпителиальному фактору роста (EGFR) — мишень для ряда таргетных препаратов, таких как цетуксимаб, изучен в небольшой серии случаев ЗСМО женских половых органов. Экспрессия EGFR выявлена в 30% случаев. Одна из мишеней ингибиторов тирозинкиназы, c-kit, также экспрессируется в ЗСМО женских половых органов с частотой 16–25% по данным ряда исследований. Sox-2 экспрессируется приблизительно в 33% случаев и может быть потенциальной мишенью для таких препаратов как ингибиторы Sox-2 и ряда других. В исследовании J.P. Geisler et al. (1995) выявлена экспрессия рецепторов к эстрогенам в 6 (66,6%) из 9 образцов КСЯ [20]. Согласно результатам более позднего исследования M.P. Zorzou [41], в 9 образцах ткани этого морфологического типа сарком яичников не выявлено экспрессии рецепторов ни к эстрогенам, ни к прогестерону. В настоящее время нет данных о применении гормональной терапии при этой патологии.

Редкая встречаемость КСЯ делает практически невозможным проведение проспективных рандомизированных исследований, целью которых является определение эффективности тактики лечения.

Несмотря на отсутствие более точных данных, в случае распространенности процесса пациентов с данной патологией рекомендуется подвергать полноценному хирургическому стадированию или оптимальной циторедукции. Пациенты должны получать ХТ с включением препаратов платины в послеоперационном периоде. Динамическое наблюдение больных КСЯ соответствует таковому при раке той же локализации.

Карциносаркомы яичников: хирургическое лечение, режимы ХТ и прогноз в опубликованных исследованиях

Источник	Пациенты (n)	Пациенты с запущенной стадией заболевания (III–IV по FIGO) (n)	Хирургическое лечение (все стадии)
T. Rutledge et al.	31	24	Без ОО* (n = 25); с ОО > 1 см (n = 3); с ОО 2 см (n = 2); с ОО > 5 см (n = 1)
J. Mok et al.	10	8	Без ОО (n = 8); с ОО < 1 см (n = 1); с ОО < 2 см (n = 1)
J. Thigpen et al.	132	Пациенты с III и IV стадией и рецидивом (только с измеримыми проявлениями заболевания) (n = 27)	Пациенты с неизмеримыми проявлениями заболевания (n = 86) и с измеримыми очагами (n = 44)
E. Brown et al.	65	52	С ОО < 2 см (n = 28); с ОО > 2 см (n = 27); неизвестно (n = 10)
M. Harris et al.	40	32	Без ОО (n = 4); с ОО < 2 см (n = 9); с ОО > 2 см (n = 27)
L. Duska et al.	28 (таксол + карбоплатин в 1-й линии – 26)	23	Данные только для пациентов с полным эффектом лечения: с ОО < 2 см (n = 10); с ОО > 2 см (n = 4); неизвестно (n = 2)
A. Sit et al.	13	10	Без ОО (n = 6); с ОО < 1 см (n = 4); с ОО = 2 см (n = 1); с ОО > 2 см (n = 2)
A. Sood et al.	47 (с карциносаркомой – 40; с саркомой – 7)	41 (карциносаркома и саркома)	С ОО < 1 см (n = 25); с ОО > 1 см (n = 22)
T. Le et al.	36 (стадирование выполнено для 35)	26	Пациенты с макроскопической ОО (n = 22/35); группа «цисплатин + доксорубицин» (n = 28): пациенты без ОО (n = 6); с ОО < 2 см (n = 8), с ОО > 2 см (n = 14)

* ОО – остаточная опухоль.

ХТ (1-я линия)	Выживаемость без прогрессирования	Выживаемость (все стадии)
Цисплатин (20 мг/м ²) × 4 дня + ифосфамид (1,5 г/м ²) × 4 дня, цикл 21 день × 6 циклов. Карбоплатин (AUC6) + таксол (175 мг/м ²) каждые 3 нед × 6 циклов	12 мес в группе пациентов «карбоплатин + таксол»; не достигнута в группе «цисплатин и ифосфамид» (но значительно улучшена)	21 мес (n = 31); в группе «цисплатин + ифосфамид» 81 % живы в течение 2 лет. Группа «карбоплатин + таксол» – 55 % живы в течение 2 лет
Цисплатин (75 мг/м ²) + ифосфамид (1,2 г/м ²), от 2 до 6 циклов (n = 7), ХТ с препаратами платины (все пациенты)		46 мес (n = 10)
Цисплатин (50 мг/м ²) каждые 3 нед до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности	5,2 мес (n = 130)	11,7 мес (n = 130), у пациентов с измеряемыми очагами и ответом на лечение – 19 мес; без ответа – 4,7 мес; с неизмеряемыми проявлениями – 15,8 мес
ХТ с включением препаратов платины (n = 37); без ХТ (n = 22)	6,4 мес	8,2 мес (n = 65)
ХТ с включением платины (n = 26); без ХТ (n = 8)		8,7 мес (n = 40)
Карбоплатин (AUC5–7,5) + таксол (175 мг/м ²) каждые 3 нед × 3–8 циклов (n = 13)	9 мес	27,1 мес (все стадии); 25 мес (III–IV стадия)
Карбоплатин (AUC5) + таксол (175 мг/м ²) каждые 3 нед (1-я или 2-я линия) (n = 6). Цисплатин (50 мг/м ²) + ифосфамид (5 г/м ²) (+ мес на 5 г/м ²) 1 день (1-я или 2-я линия) (n = 8)	10 мес (группа «цисплатин и ифос- фамид»; данные только по n = 8)	Группа «таксол + карбоплатин» – 19 мес; группа «цисплатин + ифосфамид» – 23 мес
Преимущество в выживаемости при применении режимов с включением препаратов платины (n = 27) по сравнению с другими режимами (n = 11)	10,5 мес	16 мес (n = 47, карциносаркома и саркома); 5-летняя выживаемость: 45 % – при опти- мальной циторедукции, 8 % – при субоптимальной
Цисплатин (50 мг/м ²) и доксорубин (50 мг/м ²) каждые 4 нед до 9 циклов (n = 28)	90 % (n = 19/21) рецидивов диагнос- тировано в течение 2 лет после постановки диагноза	Группа «цисплатин + доксорубин» (n = 28): живы в течение 2 лет – 56 %; 5-летняя выживаемость – 35 %

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. 268 с.
2. Anderson B., Turner D.A., Benda J. Ovarian sarcoma. *Gynecol Oncol* 1987;26:183–92.
3. Anderson W., Young D.E., Peters W.A. et al. Platinum based combination chemotherapy for malignant mixed mesodermal tumours of the ovary. *Gynecol Oncol* 1989;32:319–22.
4. Berek J.S., Hacker N.F. Practical Gynecologic Oncology. Fourth edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2005. Pp. 511–41.
5. Berek J.S., Hacker N.F. Sarcomas of the female genital tract. In: F.R. Eilber et al. The Soft Tissue Sarcomas. Orlando: Grune&Stratton, 1987. Pp. 229–38.
6. Baker T.R., Piver M.S., Caglar H., Piedmonte M. Prospective trial of cisplatin, adriamycin, dacarbazine in metastatic mixed mesodermal sarcomas of the uterus and ovary. *Am J Clin Oncol* 1991;14:246–50.
7. Brown E., Stewart M., Rye T. et al. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from single center. *Cancer* 2004;100:2148–53.
8. Calvert A.H., Newall D.R., Grumbell L.A. et al. Carboplatin dosage prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7:1748–56.
9. Carlson J.A., Edwards C., Wharton J.T. et al. Mixed mesodermal sarcoma of ovary: Treatment with combination radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 1983;52:1473–7.
10. Chang J., Sharpe J.C., A'Hern R.P. et al. Carcinosarcoma of the ovary: Incidence, prognosis, treatment and survival of patients. *Annals of Oncology* 1995;6:755–8.
11. Cicin I., Pinar S., Yesim E. et al. Ovarian carcinosarcomas: Clinicopathological prognosis factors and evaluation of chemotherapy regimens containing platinum. *Gynecologic Oncology* 2008;108(1):136–40.
12. Clement P.B., Scully R.E. Mullerian adenosarcoma of the uterus. A clinicopathologic analysis often cases of adistinctive type of mullerian mixed tumor. *Cancer* 1974;34:1138–49.
13. Crotzer D.R., Wolf J.K., Jenkins A.D. et al. A pilot study of cisplatin, ifosfamide and mesna in the treatment of malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;24:474.
14. Czernobilsky B., Gillespie J.J., Roth L.M. Adenosarcoma of the ovary A light- and electron-microscopic study with review of the literature. *Diagn Gynecol Obstet* 1982; 4:25–36.
15. Dass K.K., Biscotti C.V., Webster K., Saxton J.P. Malignant mixed mullerian tumours of the ovary. An analysis of two long term survivors. *Am J Clin Oncol* 1993;16(4):346–9.
16. Dehner L.P., Norris H.J., Taylor H.B. Carcinosarcomas and mixed mesodermal tumours of the ovary. *Cancer* 1971;27:207–16.
17. Dictor M. Malignant mixed mesodermal tumour of the ovary: A report of 22 cases. *Obstet Gynecol* 1985;65:720–4.
18. Eichhorn J.H., Young R.H., Clement P.B., Scully R.E. Mesodermal (mullerian) adenosarcoma of the ovary: a clinico-pathologic analysis of 40 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1243–58.
19. Garamvoelgyi E., Guillou L., Gebhard S. et al. Primary malignant mixed mullerian tumour (metaplastic carcinoma) of the female peritoneum. *Cancer* 1994;74(3):854–63.
20. Geisler J.P., Wiemann M.C., Miller G.A. et al. Estrogen and progesterone receptors in malignant mixed mesodermal tumors of the ovary. *J Surg Oncol* 1995;59:45–7.
21. Hanjani P., Peterson R.O., Lipton S.E., Nolte S.A. Malignant mixed mesodermal tumours of the ovary: Report of eight cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1993;38:537–45.
22. Le T., Krepart G.V., Lotocki R.J., Heywood M.S. Malignant mixed mesodermal ovarian tumor treatment and prognosis: a 20 year experience. *Gynecol Oncol* 1997; 65:237–40.
23. Leiser A.L., Chi D.S., Ishill N.M., Tew W.P. Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: The memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Gynecologic Oncology* 2007;105:651–61.
24. Lele S.B., Piver M.S., Barlow J.J. Chemotherapy in the management of mixed mesodermal tumours of the ovary. *Gynecol Oncol* 1980;10:298–302.
25. Mano M.S., Rosa D.D., Azambuja E. et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:316–24.
26. Marshall R.J. Mixed mullerian tumour of the gynecological system other than endometrial tumours. In: Williams C., Krikonan J.G., Green M.R., Raghaven D. (eds): Textbook of Uncommon Cancers. Chichester, 1988.
27. Mok J.E., Kim Y.M., Jung M.H. et al. Malignant mixed Mullerian tumors of the ovary: experience with citoreductive surgery and platinum-based combination chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:101–5.
28. Morrow C.P., Ablain G., Brady L.W. et al. A clinical pathological study of 30 cases of malignant mixed mullerian tumours: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1984;18:278–92.
29. Morrow C.P., Bundy B., Hoffman J. et al. Adriamycin chemotherapy for malignant mixed mesodermal tumour of ovary. *Am J Clin Oncol* 1986;9:24–6.
30. Plaxe S.C., Dottino P.R., Goodman H.M. et al. Clinical features of advanced ovarian mixed mullerian tumours and treatment with doxorubicin and cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1990;37:244–9.
31. Prendiville J., Murphy D., Rennison J. et al. Carcinosarcoma of the ovary treated over a ten year period at the Christie Hospital. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4(3):200–5.
32. Raspollini M.R., Susini T., Ammuni G. et al. Expression and amplification of HER-2/neu oncogene in uterine carcinosarcomas a marker for potential molecularly targeted treatment? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:416–22.
33. Rutledge T.L., Gold M.A., McMeekin D.S. et al. Carcinosarcoma of ovary – a case series. *Gynecol Oncol* 2006;100:128–32.
34. Sawada M., Tsuda H., Kimura M. et al. Different expression patterns of KIT, EGFR, and HER-2 (c-erbB-2) oncoproteins between epithelial and mesenchymal components in uterine carcinosarcoma. *Cancer Sci* 2003;94(11):986–91.
35. Silasi D.-A., Illuzzi J.L., Kelly M.G. et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:22–9.
36. Silverberg S.G., Kurman R.J. Atlas of Tumour Pathology, 3rd series Fascicle 3. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1991. P. 166.
37. Sit A.S., Price F.V., Kelley J.L. et al. Chemotherapy for malignant mixed Mullerian tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000;79:196–200.
38. Simon S.R., Wang S.E., Uhl M., Shackney S. Complete response of carcinosarcoma of ovary to therapy with doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine. *Gynecol Oncol* 1991;41:161–6.
39. Sood A.K., Sorosky J.I., Gelder M.S. et al. Primary ovarian sarcoma: Analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction. *Cancer* 1998;82(9):1731–7.
40. Thigpen J., Blessing J.A., DeGeest K. et al., Gynecologic Oncology Group. Cisplatin as initial chemotherapy in ovarian carcinosarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;93:336–9.
41. Zorzou M.P., Markaki S., Rodolakis S. et al. Clinicopathological features of ovarian carcinosarcomas: a single institution experience. *Gynecol Oncol* 2005;96:136–42.

Количественный анализ экспрессии опухолеассоциированных белков в образцах сывороток крови у больных раком яичника и у больных с другой локализацией опухоли. Возможности использования для диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса

Т.С. Боброва, Ю.В. Чуев, К.И. Жордания
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Татьяна Сергеевна Боброва Otegov4763@mail.ru

Иммунологическими методами проведено исследование особенностей экспрессии опухолеассоциированных (ОАС) белков в сыворотке крови у больных раком яичника (РЯ) и у больных с другой локализацией опухоли с помощью иммунных сывороток (Ас), моноклональных антител (МКА) для выяснения возможности использования для диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса.

С помощью МКА 1 (получены к мембранным белкам клеток Нер-2, рак гортани), Ас 4 (получены к пулу двух цистаденокарцином яичника), МКА 3 (получены к аффинно-очищенным белкам условно нормальной слизистой оболочки желудка человека) были исследованы сыворотки крови больных РЯ и с другой локализацией опухоли и обнаружена позитивная реактивность в 82, ~100 и в 77% случаев соответственно. Показано, что различия в экспрессии ОАС-белков по сравнению со здоровыми донорами статистически достоверны ($p = 0,0001$; $p = 0,015$; $p = 0,01$ соответственно).

Чувствительность выявления ОАС-белков количественным вариантом ELISA у больных РЯ I–II стадии – 78%, у больных III–IV стадии – 85%, у больных РМЖ (~100%), раком желудочно-кишечного тракта (89%), у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (60%), у здоровых доноров – 14%. При сравнении частоты выявления ОАС-белков, в предложенных нами тест-системах с мультиплексными тест-системами в формате биочипа, из 12 опухолевых маркеров обнаружено, что эти тест-системы находятся на уровне мировых стандартов.

Ключевые слова: опухоль-ассоциированные белки, ELISA, рак яичника, онкологические больные, сыворотка крови, диагностика

Quantification analysis of the expression of tumor-associated proteins in serum samples from patients with ovarian cancer and those with other tumor location. Possibilities of their use in the diagnosis and estimation of the extent of a tumorous process

T.S. Bobrova, Yu. V. Chuyev, K.I. Zhordania

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The specific features of the expression of tumor-associated proteins (TAP) were immunologically studied in the sera of patients with ovarian cancer (OC) and other tumor location by means of immune sera (As) or monoclonal antibodies (MAb) to find out whether they could be used to diagnose and estimate the extent of a tumorous process.

MAb 1 (to Her-2 cell membrane proteins, larynx cancer), Ac4 (to a pool of two ovarian cystadenocarcinomas), and MAb 3 (to affinity-purified proteins of the apparently intact human gastric mucosa) were used to examine the sera of patients with OC and other tumor location and positive responsiveness was detected in 82, ~100, and 77% of cases, respectively. The differences in the expression of TAP in the patients versus healthy donors were shown to be statistically significant ($p = 0.0001$; $p = 0.015$; $p = 0.01$, respectively).

The sensitivity of quantifying ELISA in detecting TAP was 78 and 85% in patients with Stages I–II and III–IV OC, respectively; ~100 and 89% in patients with breast cancer and in those with gastrointestinal tract cancer, respectively; and 60 and 14% in patients with lymphoproliferative diseases and healthy donors, respectively. Comparison of TAP detection rates in the authors' test systems with multiplex testing with a biochip array of 12 tumor markers has shown that these test systems are at the world standard level.

Key words: tumor-associated proteins, ELISA, ovarian cancer, cancer patients, serum, diagnosis

До настоящего времени не обнаружено максимально надежных методов для диагностики ранних стадий рака яичника (РЯ). По данным статистики, у 64% впервые обратившихся больных был диагностирован РЯ III–IV стадии. Решение проблемы ранней диагностики и выяснения биологической природы

этого заболевания позволит значительно снизить смертность [1–3].

В настоящее время есть только один опухолевый маркер, роль которого хорошо известна в диагностике РЯ – СА-125. Потенциальные возможности многих сывороточных маркеров были исследованы в комби-

нации с СА-125 или без, включая СА-15-3, СА-19-9, OVX1, *lyzophosphatidic acid* (LPA) и СЕА. Однако эти маркеры не нашли широкого применения [4–10].

Цель настоящей работы: исследование особенностей экспрессии и распределения опухолеассоциированных (ОАС) белков в сыворотках крови больных РЯ и у больных с другой локализацией опухоли с помощью иммунных сывороток (Ас) и моноклональных антител (МКА), а также возможности использования полученных результатов для диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса.

Материалы и методы

Образцы опухолевых тканей предоставлены отделом патологической анатомии, сыворотки больных и здоровых доноров (ЗД) – лабораторией биохимии и отделением гинекологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Данные по гистологическим диагнозам, по стадиям опухолей, по проведенному лечению у больных РЯ и других онкологических больных получены из архива патолого-анатомического отдела и из архива НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Исследован 61 образец сыворотки крови онкологических пациентов: больных РЯ ($n = 22$), раком молочной железы (РМЖ, $n = 11$), раком желудочно-кишечного тракта (РЖКТ, $n = 9$), больных с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ, $n = 10$), раком легкого (РЛ, $n = 4$), а также сыворотка крови больных с другой локализацией опухоли ($n = 5$), сыворотка крови ЗД и соматических больных (СБ, $n = 14$). Возраст больных составил 33–75 лет. Гистологически опухоли яичника подразделялись на аденокарциномы (серозные) ($n = 17$), муцинозные ($n = 2$), эндометриоидные ($n = 3$).

Были выявлены стадии заболевания опухолями яичников: I ($n = 7$), II ($n = 2$) и III ($n = 13$). У 8 больных РЯ выявлена двусторонняя опухоль (преимущественно у больных III стадией), у 3 больных (I–II стадия) ранее было проведено лечение по поводу РМЖ, двое больных (Ic стадия) были после проведенного химиотерапевтического лечения, 4 (III стадия) – после комбинированного лечения.

Получение лизатов опухолевых тканей и клеток клеточных линий. Клетки HEp-2 (рак гортани) выращивали на среде 199 с добавлением 10 % сыворотки крупного рогатого скота и антибиотиков. Для получения лизатов образцы опухолевых тканей и клетки клеточной линии HEp-2 обрабатывали с использованием буфера, содержащего 100 ммоль/л NaCl, 0,1 % SDS, 10 ммоль/л трис-HCl (pH 7,5), 1 ммоль/л ЭДТА, 0,5 % тритон, 1 ммоль/л PMSF, 0,02 % азида натрия, центрифугировали при 10 000 г в течение 10 мин [11, 12].

Сыворотки крови больных. С целью поиска мембранных белков сыворотку крови подвергали ультрацентрифугированию при 125 000 об/мин в течение 1 ч

при 4 °С. Осадок растворяли в буфере для нанесения образцов с 2 % 2-β-меркапэтанолом (2-МЕ) с последующим электрофорезом.

Кроличья антисыворотка (Ас) Ас p40-46 получена к полосе с молекулярной массой (М. м.) 40–46 кД [12]. Для этого лизаты клеток HEp-2 подвергали полупрепаративному электрофорезу с последующим переносом на нитроцеллюлозу. Белок, соответствующий М. м. 40–46 кДа вырезали, нитроцеллюлозу с белком растворяли в dimethyl sulphoxide (DMSO) (Sigma, США), полученный раствор вводили кроликам в подколенный лимфатический узел (ЛЛУ) по общепринятой методике.

Ас 4 (мышинная) получена к белкам из 2 образцов РЯ человека. Мышам 4-кратно вводили в область шеи препарат белков, состоящий из пула лизатов 2 образцов РЯ (цистаденокарциномы), по 100 мкг на инъекцию [11, 12].

Моноклональные антитела. МКА 1 (1F3-2D4) (мышинные, IgG1) получены против мембранных белков клеток HEp-2; МКА 3 – к аффинно-очищенным белкам из образца условно нормальной слизистой оболочки желудка человека; асциты – с помощью введения гибридомных клеток мышам BALB/c, предварительно обработанных 0,5 мл *pristane* (Sigma, США). Иммуноглобулиновые фракции, выделенные из асцитической жидкости, очищали с помощью ионообменной хроматографии [11, 12]. Меченные пероксидазой антисыворотки к иммуноглобулинам кролика и мыши предоставлены ГУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи».

Электрофорез и иммуноблоттинг. Для проведения иммуноблоттинга (ИБ) 10–20 мкл образца (50–70 мкг белка) в буфере с 2 % 2β-МЕ и 2 % додецил сульфат натрия (ДСН) подвергали электрофорезу в 8 % полиакриламидном геле (ПААГ). Белки переносили на нитроцеллюлозный фильтр «Hybond-C-Extra» (Amersham, Швеция) в электрическом поле напряжением в 2 В/см² в течение 20 ч. Фильтры с белками обрабатывали по общепринятой методике. Ас и МКА использовали при разведении 1 : 2000. Выявление позитивной реактивности Ас и МКА с белками было проведено с использованием вторых антител, меченных пероксидазой [11, 12].

Иммуноферментный анализ. Определение содержания ОАС-белков в сыворотке крови проводили методом ELISA. В лунки полистероловых планшет вносили образцы ультраосадков (УОС) сыворотки крови онкологических больных, ЗД и СБ по 1 мкл в 100 мкл в 0,1 М карбонатно-бикарбонатного буфера в триплетах с последующим добавлением 0,25 % раствора глутаральдегида по 100 мкл и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Не связавшиеся валентности забивали 5 % раствором фетальной сыворотки. Первые кроличьи антитела (Ас p40-46) исполь-

зовали в разведении 1:2000, инкубировали 1 ч при комнатной температуре. Вторые антитела против глобулинов кролика, меченные пероксидазой хрена, использовали также в разведении 1:2000. После отмывания в лунки закапывали для проявления позитивной реактивности ортофенилдиамин (ОФД) в фосфатном буфере (5 мг/10 мл) с добавлением 2 мкл H_2O_2 . Для остановки реакции добавляли 10 % раствор серной кислоты (H_2SO_4). Результаты оценивали с помощью прибора «Multiscan» (Labsystems, Финляндия) при 490 нм [6]. Для построения калибровочной кривой использовали препараты белков из тканевых образцов РЯ и рака желудка (РЖ) человека, которые преципитировали 50 % раствором сульфата аммония. Затем белки разделяли с помощью 10 % полупрепаративного электрофореза. Полосы, соответствующие белку с М. м. 34–38 кДа из образца тканей РЯ, РЖ и 200–250 кДа из образца тканей РЖ вырезали, белки из полос элюировали с помощью буфера, содержащего 4 % 2-β-меркаптоэтанола (2-β-МЕ). Количество белка в образцах определяли с помощью спектрофотометра.

Статистическая обработка. Определение достоверности различий проводили по t-критерию Стьюдента [13]. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

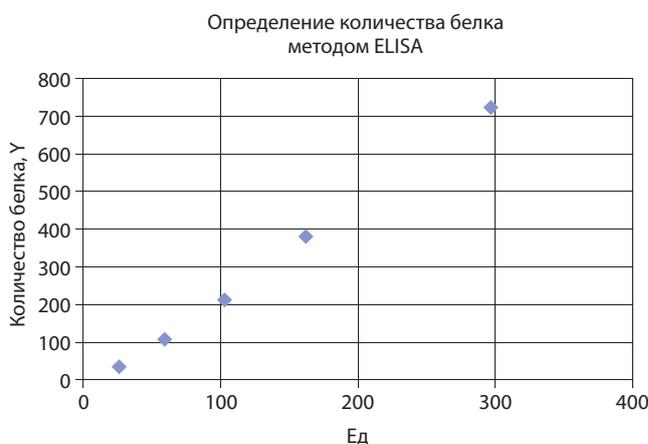
С целью возможного выявления повышения экспрессии ОАС-белков в сыворотке крови онкологических больных был использован метод ИБ с помощью МКА 1, МКА 3 и Ас 4.

С помощью МКА 1 было исследовано 39 сывороток больных РЯ, позитивная реакция по р25-28 и р48-53-55 выявлена в 32 (82 %) образцах, преимущественно у больных III стадией. Интенсивность реакции находилась в прямой зависимости от стадии болезни. Чувствительность выявления ОАС-белков составила 82 %, а специфичность – 72 %.

В УОС 13 сывороток крови больных РЯ с помощью Ас 4 выявлены белки р48-53-55 кД; при этом в сыворотках больных ($n = 25$) с другой локализацией опухоли белки р48-53-55 либо не были выявлены, либо отмечена очень слабая реактивность ($n = 6$; 28 %). С образцами сывороток крови больных I стадией РЯ реактивность Ас 4 была значительно меньше. Чувствительность выявления ОАС-белков с помощью Ас 4 составила ~ 100 %, а специфичность – 72 % при всех стадиях заболевания.

С помощью МКА 3 было исследовано 13 образцов сыворотки крови больных РЯ. Позитивная реактивность выявлена либо по р48-53-55 ($n = 10$; 77 %), либо по р53-55-65 ($n = 3$). Чувствительность выявления ОАС-белков составила 77 %, а специфичность – 69 %. Различия в выявлении экспрессии ОАС-белков с помощью МКА 1, Ас 4 и МКА 3 по сравнению со 3Д ста-

Таблица 1. Построение I калибровочной кривой



тистически достоверны ($p = 0,0001$; $p = 0,015$; $p = 0,01$ соответственно).

Был разработан количественный вариант твердофазного иммуноферментного метода (квELISA) для измерения содержания ОАС-белков у онкологических больных (и у больных РЯ в частности) и получены 3 калибровочные кривые.

Калибровочные кривые построены по позитивной реактивности Ас р40-46 с р34-38 из образцов лизатов тканей РЯ, РЖ (I и II калибровочные кривые) соответственно, и с лизатом тканей РЖ с М. м. $p \sim 240-250$ (III калибровочная кривая). Для построения калибровочных кривых по оси абсцисс были отложены цифровые результаты позитивности иммунной сыворотки с образцами сыворотки крови больных в собственных единицах прибора, по оси ординат – цифровые результаты концентрации белка в препаратах образцов тканей РЯ (р34-38) и РЖ (р34-38 или $p \sim 250$), и при восстановлении перпендикуляров из точек на оси абсцисс и оси ординат до их пересечения получены 5 точек, которые при их соединении дали соответствующую калибровочную кривую. В табл. 1 представлен принцип построения калибровочной кривой I. Таким же образом были получены II и III калибровочные кривые.

Цифровые значения для выявления содержания ОАС-белков в УОС сыворотки крови онкологических больных были получены следующим образом: с помощью Ас 40-46 методом квELISA определяли цифровые значения позитивности Ас р40-46 с УОС сывороток крови больных, которые откладывали по оси абсцисс. При пересечении перпендикуляра, опущенного на калибровочную кривую из точки, соответствующей цифровым результатам на оси абсцисс с последующим восстановлением перпендикуляра к оси ординат, получали значения количественного содержания ОАС-белка в сыворотке крови у данного больного (табл. 2).

По I калибровочной кривой (построена по позитивной реактивности Ас р40-46 с р34-38 из тканей РЯ)

Таблица 2. Выявление ОАС-белков с помощью Ас р40–46 в УОС сыворотки крови онкологических больных, ЗД, СБ количественным вариантом твердофазного иммуноферментного метода (ELISA)

Группа обследованных лиц	I калибровочная кривая (построена по реактивности Ас р40–46 с р34–38 из тканей РЯ) % позитивной реактивности/количество положительно реагирующих образцов/общее количество X ± x мкг/Л	III калибровочная кривая (построена по реактивности Ас р40–46 с р~240–250 из тканей РЖ) % позитивной реактивности/количество положительно реагирующих образцов/общее количество X ± x мкг/Л
1. Больные РМЖ	82 % (9/11) 585 ± 436	~ 100 (11/11) 1318 ± 1020
2. Больные РЛ	~ 100 % (4/4) 1210 ± 256	~ 100% (4/4) 2144 ± 144
3. Больные РЖКТ	89 % (8/9) 600 ± 370	89 % (8/9) 935 ± 393
4. Больные с ЛПЗ, в том числе острым лейкозом, острым миелолейкозом, хроническим миелоидным лейкозом, лимфосаркомой, лимфогрануломатозом	50 % (5/10) 314 ± 223	60% (6/10) 608 ± 449
5. Больные РЯ I–II стадии III–IV стадии	64 % (14/22) 315 ± 96 67 % (6/9) 55 % (6/11)	82 % (18/22) 590 ± 61 78 % (7/9) 85 % (11/13)
6. Больные опухолями других локализаций	60 % (3/5) 350 ± 181	20 % (1/5) 336 ± 193
7. Итого	71 % (43/61)*1	80 % (48/61)*3
8. Доноры и больные с соматическими заболеваниями	7 % (1/14)*2 159 ± 96	14 % (2/14)*4 234 ± 164

*1 и 2, 3 и 4 – различия между группами статистически достоверны ($p = 0,05$)

обнаружена позитивная реактивность с ОАС-белками в сыворотке крови онкологических больных с помощью Ас р40-46 в 70 % (43/61) образцов УОС по сравнению с 7 % (1/14) случаев у ЗД и СБ. При этом позитивная реактивность обнаружена в 82 % (9/11) образцов сывороток крови у больных РМЖ, в ~ 100 % у больных РЛ, в 89 % (8/9) образцов у больных РЖКТ, в 50 % (5/10) случаев у больных с ЛПЗ, в 60 % (3/5) – у больных с другой локализацией опухоли ((рак гортани, $n = 2$), рак тела матки, рак шейки матки (РШМ), нейробластома), в 64 % (14/22) – у больных РЯ (табл. 2).

У больных РЯ I–II стадии позитивная реактивность по I калибровочной кривой была выявлена в 67 % (6/9) наблюдений, а у больных III–IV стадии – в 54 % (7/13). Различия в выявлении позитивной реактивности ОАС-белков у больных РЯ по сравнению с ЗД и СБ статистически достоверны ($p < 0,05$). По цифровым данным этой кривой, в 73 % случаев диагноз РЯ у больных может быть дифференцирован от цифровых значений у больных РМЖ (табл. 3).

По II калибровочной кривой (построена по позитивной реактивности Ас р40-46 с р34-38 из образца тканей РЖ) в ~ 50 % случаев получены цифровые значения

выявления маркеров у больных РЯ, совпадающие с цифровыми значениями выявления этих белков у больных с другой локализацией опухоли. Однако по этой же кривой в ~ 50 % случаев можно дифференцировать I–II стадии РЯ от III–IV стадий этого заболевания.

Наибольший интерес в диагностическом плане представляет III калибровочная кривая (построена по позитивной реактивности Ас р40-46 с $p > 240-250$ из тканей РЖ), выявляющая экспрессию ОАС-белков в 80 % (43/61) случаев. Чувствительность выявления экспрессии ОАС-белков кВELISA по III калибровочной кривой у больных РЯ I–II стадии – 78 % случаев (7/9), у больных III–IV стадии – 85 % случаев (11/13). У ЗД и СБ позитивная реактивность составляла 14 % (2/14). Все различия в экспрессии ОАС-белков у онкологических больных по сравнению со ЗД и СБ статистически достоверны при $p = 0,05$. Представляет интерес возможность дифференциальной диагностики у больных РЯ I–II стадии с РЖ – в 56 % случаев, с ЛПЗ – в 30 % случаев, с опухолями другой локализации – в 60 % случаев. Больные РЯ III–IV стадии могут быть дифференцированы по III калибровочной кривой от больных РМЖ в 64 % случаев, от больных РЖ –

Таблица 3. Цифровые значения по перекрестной иммунологической реактивности Ас р40–46 с сывороткой крови больных РЯ с цифровыми значениями у больных РМЖ, с ЛПЗ, другой локализацией опухоли и возможности дифференциальной диагностики

РЯ I–II и III–IV стадии. Совпадение цифровых значений с результатами выявления экспрессии. ОАС белков при опухолях с другой локализацией. Возможности дифференциальной диагностики	I калибровочная кривая (построена по р34–38, выделенного из тканей РЯ)	III калибровочная кривая (построена по р-240–250, выделенного из тканей РЖ)
РЯ I–II стадии		
Совпадение цифровых значений с РМЖ	3/11 (27 %)	4/11 (36 %)*
Возможности дифференциальной диагностики РЯ I–II стадии РМЖ	73 %	64 %
РЯ III–IV стадии РМЖ	27 %	
РЯ I–II стадии		
Совпадение цифровых значений с РЖ	7/9 (77 %)	4/9 (44 %)
Возможности дифференциальной диагностики с РЖ	23 %	56 %
РЯ III–IV стадии с РЖ	30 %	30 %
РЯ I–II стадии		
Совпадение цифровых значений с ЛПЗ	7/10 (70 %)	7/10 (70 %)
Возможности дифференциальной диагностики с ЛПЗ	30 %	30 %
РЯ III–IV стадии с ЛПЗ	30 %	50 %
РЯ I–II стадии		
Совпадение цифровых значений с опухолями другой локализации	4/5 (80 %)	2/5 (40 %)
Возможности дифференциальной диагностики	20 %	60 %
РЯ III–IV стадии		
Опухоли с другой локализацией	20 %	80 %
РЯ I–II стадии		
Совпадение цифровых значений с опухолями яичника III–IV стадии	7/10 (70 %)	7/10 (70 %)
Возможности дифференциальной диагностики	30 %	30 %

* Для больных РЯ I–IV стадии.

только в 30 % случаев, от больных с ЛПЗ – в 50 %, от больных с другой локализацией опухоли – в 80 %, от больных РЯ I–II стадии – только в 30 % случаев.

Ранее нами с помощью Ас 4 методом ИБ в тканях ЛУ больных РЯ обнаружены ОАС-белки в 78–100 %; у больных I стадией выявлено меньшее количество белков: $n = 1-2$ (3) (р14, р25-28); у больных II–IV стадией – $n = 3-10$ (р14, р25-28, р33-34, р53-55, р75, р150, $p \sim 200-250$) [12].

Таким образом, выявление ОАС-белков с помощью МКА 1, МКА 3, Ас р40-46 и Ас 4 может служить основой тест-системы для иммунологической диагностики РЯ и для установления стадии распространенности опухолевого процесса. Кроме того, результаты, полученные методом кВELISA с помощью Ас р40-46, могут служить тест-системой для дополнительной иммунологической диагностики онкологических заболеваний в целом.

За рубежом были разработаны мультиплексные тест-системы в формате биочипа для одновременного определения сразу 12 опухолевых маркеров: СА-125, СА-15-3, СА-19-9, СА-242, РЭА, АФП, ПСА_{общ}, ПСА_{св}, β-ХГЧ, гормон роста человека, нейрон-специфическая енолаза (NSE), ферритин [14]. Предложенные нами тест-системы находятся на уровне мировых стандартов при сравнении частоты выявления ОАС-белков с описанными выше мультиплексными тест-системами.

По оценкам Z. Sun et al. (2004), диагностическая чувствительность составила 68,2 %, а специфичность выявления – 97,1 % [14]. В нашем случае диагностическая чувствительность составила 80 %, а специфичность выявления по отношению к ЗД и СБ – 86 %. Частота выявления РЯ у Z. Sun et al. составила 81,3 %, без подразделения выявления частоты экспрессии маркеров по стадиям болезни – 82 %. При этом у больных РЯ I–II стадии частота выявления – 78 %, III–IV стадии – 85 %.

Частота выявления опухолей кишечника и желудка у зарубежных авторов – 38,75 и 57,95 % соответственно, в нашем исследовании частота выявления опухолей желудочно-кишечного тракта ~ 89 %. Таким образом, выявление ОАС-белков с помощью МКА 1, МКА 3, Ас 4, Ас р40-46 может служить основой тест-системы для иммунологической диагностики РЯ и установления

стадии распространенности опухолевого процесса. Результаты, полученные кВЕLISA с помощью Ас р40-46, могут служить тест-системой для иммунологической диагностики онкологических заболеваний в целом и для диагностики у больных РМЖ, РЖКТ и ЛПЗ. Однако необходимы дальнейшие исследования на большем количестве клинического материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жордания К.И. Злокачественные эпителиальные опухоли яичника. *Совр Онкол* 2000;2(2):51–5.
2. Кидралиев Р.Р., Адамян Л.В., Жордания К.И. и др. Лизофосфатидиловая кислота как биомаркер рака яичника. *ОЖРС* 2007;1–2:80–4.
3. Сафронникова Н.Р. Профилактика и ранняя диагностика гинекологического рака. *Материалы съезда онкологов и радиологов СНГ. Ч. I. Минск: ОДО Тонпик, 2004. С. 249–53.*
4. Atack D.B., Nisker J.A., Allen H.H. et al. CA-125 surveillance and second-look laparotomy in ovarian carcinoma *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:287–9.
5. Bast R.C., Boyer C.M., Olt G.J. *Ovarian cancer. Biological and therapeutic challenges* London, 1991. Pp. 265–75.
6. Borgono C.A., Grass L., Soosaipillai A. et al. Human kallikrein 14. A new potential biomarker for ovarian and breast cancer. *Cancer Res* 2003;63(24):9032–41.
7. Luo L., Katsaros D., Scorilas A. et al. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003;63(4):807–11.
8. Skates S.J., Horick N., Yu Y. et al. Preoperative sensitivity and specificity for early-stage ovarian cancer when combining cancer antigen CA-125II, CA15-3, CA72-4, and macrophage colony-stimulating factor using mixtures of multivariate normal distributions. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4059–66.
9. Wong N.K., Easton R.L., Panico M. et al. Characterization of the oligosaccharides associated with the human ovarian tumor marker CA125. *J Biol Chem* 2003;278(31):28619–34.
10. Zhang Z., Bast R.C., Yu Y. et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for detection of early stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2004;64(16):5882–90.
11. Боброва Т.С., Чуев Ю.В. Исследование опухоли-ассоциированных белков в тканях и сыворотках крови больных карциномами молочной железы. *Мед иммунол* 2006;8(5–6):645–52.
12. Боброва Т.С., Чуев Ю.В., Жордания К.И. Экспрессия опухоли-ассоциированных белков в тканях и сыворотках крови у больных раком яичника. *ОЖРС* 2008;1:65–72.
13. Закс Л. *Статистическое оценивание*. М.: Статистика, 1976; с. 129–53.
14. Sun Z., Fu X., Zhang L. A protein chip system for parallel analysis of multitumor markers and its application in cancer detection. *Anticancer Res* 2004;24:1159–66.

Факторы риска возникновения рецидива у пациенток с вирилизирующими опухолями яичников

Е.В. Черепанова, К.П. Лактионов, О.А. Анурова
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Викторовна Черепанова katerinotchka-k@rambler.ru

В статье представлены клинико-морфологические и иммуногистохимические характеристики вирилизирующих опухолей яичников 53 пациенток, находившихся на лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1967 по 2010 г. Изучено влияние иммунофенотипа клеток вирилизирующих опухолей яичников, клинико-морфологических параметров и проведенного лечения на риск возникновения рецидива у пациенток с вирилизирующими опухолями яичников.

Ключевые слова: вирилизирующие опухоли яичников, вирилизация, гормонопродуцирующие опухоли

Risk factors for recurrence in patients with virilizing ovarian tumors

E.V. Cherepanova, K.P. Laktionov, O.A. Anurova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper presents the clinical, morphological, and immunohistochemical characteristics of virilizing ovarian tumors in 53 patients treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, from 1967 to 2010. The impact of the immunophenotype of virilizing ovarian tumor cells, clinical and morphological parameters, and performed treatment on the risk of recurrence has been studied in patients with virilizing ovarian tumors.

Key words: virilizing ovarian tumors, virilization, hormone-producing tumors

Введение

Вирилизирующие опухоли яичников (ВОЯ) являются гетерогенной группой новообразований, которая включает сертоли-стромальноклеточные и стероидноклеточные опухоли, а также смешанные и неклассифицированные опухоли стромы и/или полового тяжа [1]. Основной контингент пациенток находится в возрасте до 30 лет [2–4]. Клинические проявления, главным образом, обусловлены способностью этих опухолей продуцировать андрогены, под воздействием которых происходит дефеминизация женского организма: нарушаются, а затем прекращаются менструации, возникают атрофия молочных желез, клитеромегалия, гирсутизм, огрубление голоса и алопеция [5–7].

Частота ВОЯ невелика, однако, круг проблем, связанных с их клиническим течением, факторами прогноза, а также выбором оптимального метода лечения данной патологии чрезвычайно широк [8–12].

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные клинического, морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) обследования пациенток с ВОЯ T1-3N0M, которые проходили лечение в различных отделениях ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 1967 по 2010 г. ($n = 53$). Диагноз верифицирован морфологически у всех больных: высокодифференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ($n = 1$), умеренно-диф-

ференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ($n = 12$), умеренно-дифференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига с гетерологическими элементами ($n = 1$), низкодифференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига ($n = 11$), низкодифференцированная опухоль из клеток Сертоли–Лейдига с гетерологическими элементами ($n = 3$), опухоль из клеток Сертоли ($n = 10$), сетевидные опухоли из клеток Сертоли–Лейдига ($n = 2$), стромально-лейдигоклеточная опухоль ($n = 1$), гинандробластома ($n = 6$), опухоль стромы и/или полового тяжа с кольцевидными трубочками, неклассифицированная опухоль стромы и/или полового тяжа ($n = 1$), хилусноклеточная опухоль из клеток Лейдига ($n = 1$), стромальная лютеома ($n = 1$), стероидноклеточная опухоль без определенной специфики ($n = 1$).

Возраст пациенток находился в пределах 4–82 лет (медиана – 20 лет). У большинства (83,0%) из них на момент выявления заболевания была сохранена менструальная функция, и только 9 (17,0%) больных находились в менопаузе. На первом этапе всем больным за исключением одной было выполнено хирургическое вмешательство различного объема. Комбинированное лечение получили 18 (34,0%) пациенток.

Больные были прослежены на протяжении 2–27,6 мес (медиана – 23,7 мес). На момент завершения исследования 35 (66%) больных живы без признаков прогрессирования болезни, умерли от прогрессирования 16 (30,2%), 2 (3,8%) пациентки умерли от сопутствующих заболеваний.

Таблица 1. Панель использованных в исследовании антител

№	Специфичность	Титр	Клон	Фирма
1	Ki-67	1:35	MIB-1	Dako
2	p53	1:140	DO-7	BioGenex
3	PR	1:35	636	Dako
4	ER	1:70	1D5	Dako
5	AR	1:70	F39.4.1	BioGenex

В 24 случаях было выполнено ИГХ-исследование экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ), рецепторов прогестерона (РП), Ki-67 и p53 на срезах с парафиновых блоков первичных опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Исследование проводилось в соответствии со стандартной методикой. Используемые в работе антитела и их разведения представлены в табл. 1.

Для выявления факторов риска возникновения рецидива заболевания ВОЯ проведена бинарная логистическая регрессия. В качестве конечной точки использована зависимая переменная – наличие/отсутствие рецидива. В качестве возможных прогностических факторов использованы клинические, морфологические и ИГХ-параметры, выбранные на основании литературы. Вначале проведены однофакторные анализы по выявлению прогностических факторов, статистически значимо определяющих течение заболевания. При этом во избежание необоснованного исключения из анализа некоторых теоретически значимых факторов пороговым значением p принят показатель $< 0,1$, что не противоречит методике регрессионного анализа. Отобранные согласно указанным значениям p факторы в дальнейшем оценены совместно в многофакторном анализе для определения тех показателей, которые имеют независимую от других статистическую значимость в предсказании течения заболевания. Статистический анализ данных проводился с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 8.0 software release (StatSoft Inc), SPSS 17.0 software release (SPSS Inc).

Результаты и обсуждение

У пациенток с ВОЯ за время наблюдения в 24 случаях выявлен возврат заболевания, частота которого коррелировала со стадией заболевания. Данные о частоте возникновения рецидивов в зависимости от стадии представлены в табл. 2.

Проанализированы 2 прогностические модели, 1 из которых базируется на основании клинико-морфологических параметров ($n = 53$), а другая, кроме этих факторов, включает исследованные ИГХ-маркеры ($n = 24$).

При однофакторном анализе клинико-морфологических параметров ($n = 53$) определились следующие статистически значимые прогностические факторы риска возникновения рецидива: наличие некроза ($p = 0,001$), атипии ($p = 0,019$), асцита ($p = 0,086$) и поражение большого сальника ($p = 0,078$). Эти факторы в дальнейшем были проанализированы в многофакторном регрессионном анализе Кокса с пошаговым включением факторов. При этом с наибольшей точностью риск возникновения рецидива предсказывает наличие некроза в опухолевой ткани ($p = 0,025$; 1,271–36,281; HR = 6,789). Исходя из полученных данных, создана прогностическая модель риска возникновения рецидива ВОЯ.

При однофакторном анализе клинико-морфологических и ИГХ-факторов ($n = 24$) статистически значимыми параметрами являются: наличие атипии ($p = 0,063$), некроза ($p = 0,01$), опухолевых эмболов ($p = 0,009$) и индекс пролиферации Ki-67 $> 9\%$ ($p = 0,009$). На основании многофакторного анализа независимым прогностическим фактором является индекс пролиферации Ki-67 $> 9\%$ ($p = 0,05$; 1,000–1,390; HR = 1,179). Исходя из полученных данных, создана прогностическая модель риска возникновения рецидива ВОЯ.

Процедура хирургического стадирования является обязательным этапом хирургического вмешательства у пациенток с ВОЯ. В случае органосохранных операций (аднексэктомия ± биопсия контралатерального яичника ± удаление большого сальника, двусторонняя аднексэктомия ± удаление большого сальника), если не было выполнено удаление большого сальника, рецидив возник у 50% пациенток, и только в 25,0% – если большой сальник был удален. В нашем исследо-

Таблица 2. Частота возникновения рецидивов ВОЯ в зависимости от стадии заболевания

Стадия	IA	IC	IV	IIIС	Нет данных о стадии
	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	Абс. (%)	
Первичная опухоль ($n = 53$)	22 (41,5)	18 (34,0)	1 (1,9)	4 (7,5)	8 (15,1)
Рецидивировали ($n = 24$)	5 (22,7)	6 (33,3)	1 (100)	4 (100)	8 (100)

Таблица 3. Риск возникновения рецидива в зависимости от наличия или отсутствия некроза в опухолевой ткани при морфологическом исследовании

Прогноз	Отсутствие некроза	Наличие некроза	<i>p</i>
Хороший (без рецидива)	24	3	0,0001
Плохой (с рецидивом)	10	16	

Таблица 4. Риск возникновения рецидива в зависимости от индекса пролиферации Ki-67 (*n* = 24)

Прогноз	Индекс пролиферации Ki-67 ≤ 9%	Индекс пролиферации Ki-67 > 9%	<i>p</i>
Хороший (без рецидива)	11	3	0,0009
Плохой (с рецидивом)	1	9	

вании биопсия контралатерального яичника или его удаление было выполнено в 11 случаях, и ни в одном случае при морфологическом исследовании не было выявлено признаков опухолевого роста.

Согласно данным литературы, в качестве адъювантной химиотерапии (ХТ) при опухолях стромы и/или полового тяжа, к которым относятся и ВОЯ, следует использовать платиносодержащие режимы ХТ. В нашем исследовании адъювантная ХТ была проведена 17 больным, из них в 10 (58,8%) случаях с включением препаратов платины, в 7 (41,2%) – без препаратов платины. При этом в группе «с препаратами платины» наблюдалось 8 (80%) рецидивов, а в группе «без препаратов платины» – 4 (20%). Такая высокая частота рецидивов в группе пациенток, которым была проведена ХТ с включением препаратов платины, связана с тем, что здесь в большинстве своем имели место низкодифференцированные и/или содержащие мезенхимальные гетерологические элементы опухоли.

Выводы

Таким образом, стадия заболевания, наличие некроза в опухоли при морфологическом исследовании и индекс пролиферации Ki-67 > 9% являются независимыми прогностическими факторами риска развития рецидива у пациенток с ВОЯ. Их следует учитывать при решении вопроса о назначении адъювантной ХТ. Для уточнения роли платиносодержащей ХТ необходимы исследования на однородных группах.

ЛИТЕРАТУРА

- Ross L.D. Hilus cell tumour of the ovary with an associated endometrial carcinoma, presenting with male pattern baldness and postmenopausal bleeding. Case report. *British J Obstetrics and Gynecol* 1984;91:1266–8.
- Choong C.S., Fuller P.J., Chu S. et al. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary, a rare cause of precocious puberty in a 12-month-old infant. *J Clin Endocrin Metabol* 2002;87(1):49–56.
- Ilhan R., Tuzlali S., Iplikci A. et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor with predominant retiform differentiation. *The Turkish Journal of Pathology* 1991;7(2):41–3.
- Sharma P.K., Joshi S. Steroid cell ovarian tumor: a case report of an unusual condition. *NJOG* 2009;4(1):52–4
- Metzinger D.S., Webb M.J. Surgical management of Sertoli-Leydig cell tumors of the ovary. *CME J Gynecol Oncol* 2002;7:140–2.
- Ray-Coquard I. Ovarian tumors of sex cord-stromal origin. *Orphanet Encyclopedia*. March 2004.
- Tavassoli Fattaneh A., Devilee P. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press. Lyon, 2003. Pp. 152–6.
- Choundhary S.V., Banode P.J., Bhake A. et al. Hirsutism with virilization in postmenopausal woman due to a rare ovarian steroid cell tumor. *Indian Journal of Dermatology, Venerology and Leprology* 2010;76(2):216.
- Grover V., Babu A. Hilar Leydig cell tumor presenting as hirsutism in a 51-year-old woman. *Hospital Physician*, 2007. Pp. 33–8.
- Nosov V., Park S., Rao J., Memarzadeh S. Non-Peutz-Jeghers syndrome associated ovarian sex cord tumor with annular tubules: a case report. *Fertility and Sterility* 2009; 92(4):1497.
- Roth L.M. Recent advances in the pathology and classification of ovarian sex cordstromal tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25(3):199–215.
- Young R.H., Welch W.R., Dickersin R., Scully R.E. Ovarian sex cord tumor with annular tubules. Review of 74 cases including 27 with Peutz-Jeghers syndrome and four with adenoma malignum of the cervix. *Cancer* 1982;50:1384–402.

Рак шейки матки: магнитно-резонансные и клинические факторы прогноза

А.А. Прошин, Т.П. Березовская, Л.И. Крикунова, З.Н. Шавладзе
ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, Обнинск

Контакты: Алексей Анатольевич Прошин Al.Proshin@yandex.ru

На основе собственных наблюдений проведен одно- и многофакторный анализ прогностической значимости ряда магнитно-резонансных и клинических факторов при раке шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, магнитно-резонансная томография, факторы прогноза

Cancer of the cervix uteri: magnetic resonance and clinical factors of prognosis

A.A. Proshin, T.P. Berezovskaya, L.I. Krikunova, Z.N. Shavladze
Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Obninsk

Based on their observations, the authors have made univariate and multivariate analyses of the prognostic importance of a number of magnetic resonance and clinical factors in cancer of the cervix uteri.

Key words: cancer of the cervix uteri, magnetic resonance imaging, prognostic factors

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости женщин в России, находясь на 2-м месте после рака тела матки среди злокачественных опухолей женских половых органов, и на 6-м ранговом месте — в общей структуре онкологической заболеваемости женщин, составляя 5,3% [1].

Несмотря на внедрение современных методов диагностики и лечения РШМ, причиной смерти примерно 30% больных инвазивным РШМ является прогрессирование опухоли, общая 5-летняя выживаемость больных в случаях его развития может составлять < 10% [2–6]. По данным статистики, в 60% случаев рецидивы РШМ развиваются в первые 2 года после окончания лечения, в 90% случаев — в первые 5 лет [7].

Очевидна необходимость изучения закономерностей течения заболевания и влияния различных факторов на вероятность прогрессирования РШМ. В частности, для прогнозирования эффективности лучевого и комплексного лечения были рекомендованы такие клинические факторы прогноза, как стадия заболевания, гистологический тип и степень дифференцировки раковых клеток, клинически определяемый объем опухоли, форма анатомического роста опухоли, возраст больной, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (ЛУ). Учет этих факторов позволяет прогнозировать вероятность возникновения рецидива и индивидуализировать лечение у каждой конкретной пациентки [8–13].

В последние годы магнитно-резонансная томография (МРТ), благодаря характерным для нее высокому

тканевому контрасту и возможности мультипланарной визуализации, начала широко применяться в клинической практике. Внедрение МРТ, учитывая последние тенденции к индивидуализации лечения больных РШМ, обосновывает особый исследовательский интерес к оценке возможностей метода не только в определении распространенности опухолевого процесса и эффективности лечения, но и в определении ряда дополнительных факторов прогноза РШМ.

Цель исследования — выявление независимых клинико-морфологических факторов прогноза при инвазивном РШМ, в том числе определяемых при МРТ таза.

Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном анализе отдаленных результатов лечения больных РШМ ($n = 95$), находившихся на лечении и динамическом наблюдении в ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России в период с февраля 2006 по февраль 2011 г. Критериями включения в исследование были: наличие инвазивного РШМ, подтвержденного гистологически; планирование проведения лучевого/химиолучевого лечения; наличие данных МРТ таза до начала лечения. Критериями исключения из исследования являлись: хирургическое лечение, незавершение лучевого/химиолучевого лечения, выбывание пациентки из-под динамического наблюдения непосредственно после окончания лечения.

Всем пациенткам с целью определения стадии заболевания по системам TNM и FIGO проводилось комплексное клинико-инструментальное исследова-

ние, включавшее в себя, помимо гинекологического исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и малого таза, а также МРТ таза. По результатам МРТ определялись распространенность опухолевого процесса, размеры опухоли, состояние тазовых и парааортальных ЛУ.

Объем опухоли при МРТ рассчитывался по следующей формуле:

$$V = A \times B \times C \times \frac{\pi}{6},$$

где A , B и C – размеры опухоли в 3 ортогональных плоскостях.

В качестве точки разделения при анализе объема было использовано значение 25 см^3 , определенное методом характеристической кривой (ROC-анализ).

Критерием увеличения подвздошного или парааортального ЛУ при МРТ являлось превышение короткого поперечного размера 10 мм при сохранении им нормальной овальной формы, при округлении ЛУ (соотношение короткой оси к длинной $> 0,8$) пороговым считался диаметр 8 мм.

Для оценки прогностической значимости были выбраны следующие магнитно-резонансные и клинические факторы:

- 1) объем первичной опухоли (определялся при МРТ);
- 2) распространение первичной опухоли на тело матки (определялось при МРТ);
- 3) увеличение тазовых и/или парааортальных ЛУ (определялось при МРТ);
- 4) возраст пациентки на момент начала лечения;
- 5) гистологический вариант опухоли;
- 6) местная распространенность опухолевого процесса (описываемая категорией Т в классификации по системе TNM);
- 7) форма роста опухоли.

Первые 3 из перечисленных характеристик опухолевого процесса определялись при МРТ таза до начала лечения.

Оценка полученных результатов осуществлялась с применением непараметрических методов статистики с помощью прикладных статистических программ Statistica 8.0, SPSS Statistics 19.0 для Windows.

Оценка показателей выживаемости осуществлялась методом Каплана–Майера, сравнительный анализ – с помощью log-rank теста.

Результаты и обсуждение

Возраст включенных в исследование больных составил от 24 до 75 лет (медиана – 44 года). Большинство (56,8%) принадлежало к средней возрастной группе 30–50 лет, лица старше 50 лет составили 34,8%, лица младше 30 лет – 8,4%.

подавляющее большинство опухолей (87,3%) имели строение плоскоклеточного рака. Также были

представлены: аденокарцинома (7,4% случаев), железисто-плоскоклеточный рак (4,2%) и недифференцированный рак – в 1 (1,1%) случае.

Среди степеней местной распространенности опухолевого процесса с наибольшей частотой была диагностирована T2b стадия РШМ (44,2% наблюдений). T3b стадия была выявлена у 38,4% больных, T2a и T2b – в 9,5% и 7,9% наблюдениях соответственно.

Среди форм роста опухоли преобладала смешанная, она диагностирована у 62,1% больных, эндофитная форма роста РШМ имела место в 25,3% наблюдений, экзофитная форма – в 12,6%.

Средний объем опухоли шейки матки, определенный при МРТ до начала лечения, составил $44,68 \text{ см}^3$ (крайние значения $1,88 \text{ см}^3$ и $291,24 \text{ см}^3$). Он превышал 25 см^3 в 52 (54,7%) случаях и был меньше указанного значения в 43 (45,3%).

По данным МРТ, распространение первичной опухоли на тело матки было диагностировано у 51 (53,7%) больной, инвазия отсутствовала у 44 (46,3%) пациенток.

Увеличение тазовых и/или парааортальных ЛУ при МРТ было выявлено в 55 (57,9%) наблюдениях, у 40 (42,1%) больных лимфаденопатия отсутствовала. Данные об общей характеристике включенных в исследование больных суммированы в табл. 1.

Из включенных в исследование больных лучевое лечение было проведено 36 пациенткам, химиолучевое – 59.

Сроки наблюдения за пациентками составили от 1 до 47 мес (медиана – 12,5 мес). Динамическое наблюдение в виде клинико-инструментального обследования проводили с периодичностью 1 раз в 3 мес в течение 1-го полугодия по окончании лечения, затем 1 раз в 6 мес (при необходимости) назначалось УЗИ таза и брюшной полости, МРТ таза, радионуклидное исследование (сцинтиграфия скелета). Диагностику рецидива осуществляли на основании полного клинико-инструментального обследования пациентки, включавшего МРТ таза.

В ходе динамического наблюдения за включенными в исследование пациентками ($n = 95$) не выявлено признаков прогрессирования заболевания у 61 (64,2%) из них. На сроках от 1 до 37 мес (медиана – 9 мес) по окончании лечения при проведении обследования у 34 (35,8%) пациенток было выявлено прогрессирование заболевания, причем у большинства (27 (79,4%)) пациенток рецидивы локализовались в тазу или в области парааортальных ЛУ, что в 88,9% случаев было выявлено в процессе клинического обследования с использованием МРТ таза.

Одно- и трехлетняя безрецидивная выживаемость (БРВ) включенных в исследование больных составила соответственно $72,0 \pm 4,9\%$ и $54,3 \pm 6,4\%$ (рис. 1).

Прогрессирование РШМ развилось у 14 (38,9%) из 36 больных, прошедших лучевую терапию, и у 20 (33,9%) из 59 больных, которым было оказано химиолучевое лечение. Проведенный анализ показал, что применение химиотерапии в анализируемой выборке не оказало статистически значимого влияния (отношение шансов (ОШ) = 0,81 (95% ДИ 0,34–1,90), $p = 0,662$) на частоту возникновения рецидива, что позволило анализировать всю группу в целом.

По результатам однофакторного анализа и анализа кривых дожития установлено, что статистически

Таблица 1. Общая характеристика включенных в исследование больных ($n = 95$)

Критерий	<i>n</i>	%
Объем опухоли, определенный при МРТ:		
< 25 см ³	43	45,3
> 25 см ³	52	54,7
Распространение опухоли на тело матки, определенное при МРТ:		
нет	44	46,3
есть	51	53,7
Состояние тазовых и парааортальных ЛУ, определенное при МРТ:		
не увеличены	40	42,1
увеличены	55	57,9
Возрастная группа:		
< 30 лет	8	8,4
30–50 лет	54	56,8
≥ 51 год	33	34,8
Гистологический тип строения опухоли:		
плоскоклеточный рак	83	87,4
другие формы	12	12,6
Местная распространенность опухоли (категория Т):		
T1b	7	7,9
T2a	9	9,5
T2b	42	44,2
T3b	37	38,4
Форма роста опухоли:		
смешанная	56	58,9
эндофитная	27	28,4
экзофитная	12	12,7

значимое негативное влияние на вероятность развития прогрессирования РШМ оказывали такие факторы, как объем опухоли, превышающий 25 см³, распространение опухоли на тело матки и увеличение тазовых и/или парааортальных ЛУ. Установлено, что наличие крупного новообразования увеличивало вероятность неблагоприятного исхода в 4,38 раза ($p = 0,002$), инвазия опухоли в тело матки – в 4,68 раза ($p = 0,001$), а лимфаденопатия – в 3,59 раза ($p = 0,008$). Каждый из этих факторов, будучи отдельно оцененным с помощью log-rank теста, характеризовал достоверность различий кривых дожития. В частности, 3-летняя БРВ больных с опухолями объемом > 25 см³ составила 36%, а больных с новообразованиями меньшего размера – 74%. Трехлетняя БРВ больных с опухолями, распространяющимися на тело матки, составила 40%, без инвазии – 75%. Трехлетняя БРВ больных с увеличенными до начала лечения подвздошными и/или парааортальными ЛУ составила 44%, без лимфаденопатии – 70%. Кривые БРВ различных групп больных приведены на рис. 2–4.

Нам не удалось получить доказательств статистически значимого влияния на результат лечения таких факторов, как возраст пациентки, гистологический тип и форма роста опухоли, а также категория Т в системе стадирования TNM. Имели место тенденции к увеличению вероятности развития прогрессирования РШМ у больных молодого возраста (до 30 лет) в случаях эндофитной и смешанной форм роста опухоли, а также гистологического строения, отличного от плоскоклеточного рака, но сравнение показателей БРВ групп больных, сформированных по названным признакам, а также одно- и многофакторный анализ не предоставили доказательств статистической значимости отличий. Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению риска неблагоприятного результата лечения при увеличении местной распространенности первичного опухолевого процесса, однако различия не были статистически достоверными, что, на наш взгляд, может быть обусловлено неточностью оценки распространенности РШМ при стандартном гинекологическом обследовании.

С целью более точной статистической оценки полученных данных и выяснения независимого влияния каждого из изучаемых факторов на динамику показателя времени дожития больных РШМ нами был произведен многофакторный анализ методом регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса, являющимся предпочтительным в оценке подобных эффектов. В анализ включены все исследуемые переменные. Результаты анализа представлены в табл. 2.

Установлено, что независимое прогностически значимое влияние на БРВ больных оказывали 2 фактора, оцениваемых при МРТ таза до начала лечения:

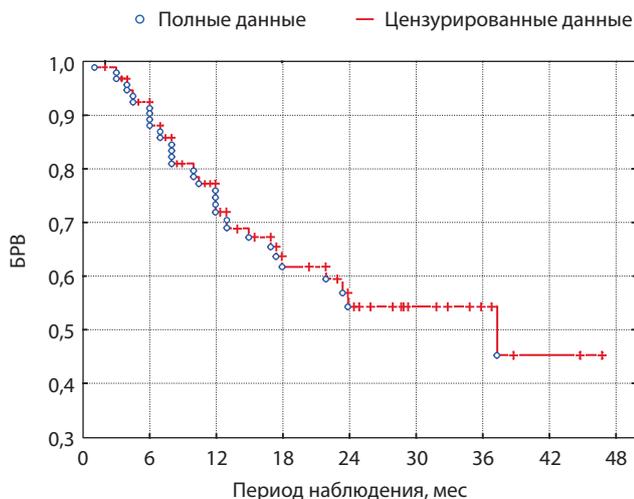


Рис. 1. BRV включенных в исследование больных

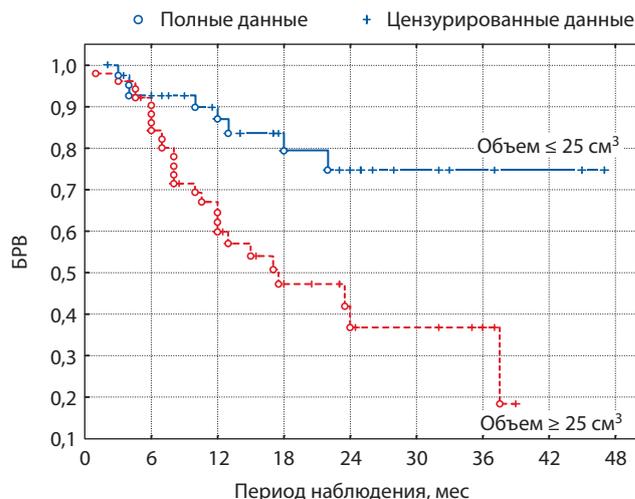


Рис. 2. Кривые BRV больных в зависимости от объема опухоли до лечения

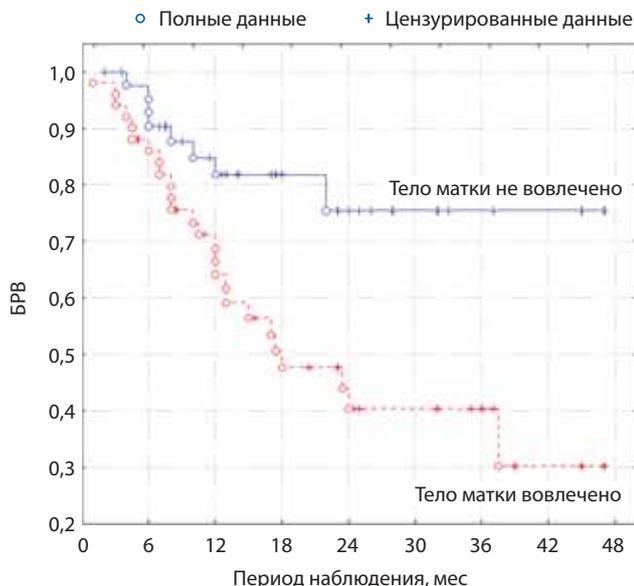


Рис. 3. Кривые BRV больных РШМ в зависимости от вовлечения тела матки

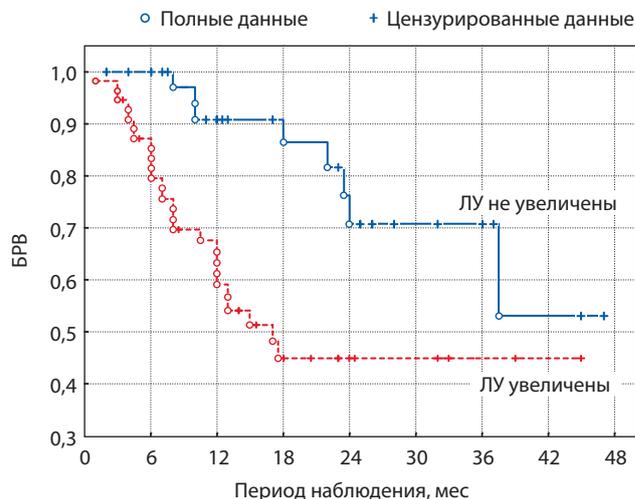


Рис. 4. Кривые BRV больных в зависимости от состояния тазовых и парааортальных ЛУ

анализ показал, что объем опухоли, превышающий 25 см^3 , в 2,59 раза увеличивал вероятность неблагоприятного исхода лечения, а увеличение тазовых и/или парааортальных ЛУ увеличивало риск развития прогрессирования РШМ в 3,1 раза.

Размер опухоли лежит в основе разделения Ib стадии РШМ на Ib1 (размеры опухоли не превышают 4 см) и Ib2 (опухоль размером $> 4 \text{ см}$). При этом для других стадий заболевания критерий объема не учитывается, и у больных с одинаковой стадией размеры опухолевого очага могут в значительной степени варьировать. По данным зарубежных исследователей, точность МРТ в определении размеров опухоли равна 90–93 %, разница в большинстве случаев находится

в пределах 0,5 см [14–18], что достигается за счет различной интенсивности сигнала от опухоли и окружающих тканей на изображениях, взвешенных по T2, а, следовательно, возможностью четкого разграничения здоровых тканей и патологического очага. Этот факт, а также доказанное нами в ходе исследования статистически достоверное влияние на результат лечения объема опухоли, позволяют рассматривать его в качестве самостоятельного фактора прогноза при инвазивном РШМ.

Лимфогенное метастазирование наиболее характерно для РШМ. Метастатическое поражение регионарных ЛУ влияет на выбор метода лечения и ухудшает прогноз заболевания [19–21], недооценка состояния регионарных ЛУ влечет за собой проведение неадекватного лечения, что потенциально может привести к неизлеченности и прогрессированию. Все выше-

Таблица 2. Многофакторный анализ (регрессия Кокса) влияния различных факторов на БРВ больных

Фактор	Отношение рисков (HR)	95 % ДИ для HR	p
Объем опухоли > 25 см ³	2,59	1,01–6,60	0,047
Вовлечение тела матки	2,22	0,8–5,79	0,103
Увеличение ЛУ	3,10	1,23–7,82	0,016
Возраст < 30 лет	1 (индикатор)		0,203
Возраст 30–50 лет	1,41	0,35–5,73	0,632
Возраст > 50 лет	0,68	0,17–2,76	0,589
Не плоскоклеточные гистологические типы РШМ	1,43	0,53–3,90	0,480
T1b	1,00 (индикатор)		0,559
T2a	0,56	0,03–10,37	0,695
T2b	1,65	0,18–15,11	0,660
T3b	1,00	0,12–8,75	0,999
Экзофитная форма роста	1,00 (индикатор)		0,345
Эндофитная форма роста	3,05	0,64–14,64	0,163
Смешанная форма роста	3,03	0,65–14,15	0,158

Примечание. p = 0,013. Жирным шрифтом отмечены статистически значимые факторы.

перечисленное свидетельствует о важности оценки состояния ЛУ до начала лечения.

Компьютерная томография и МРТ обладают примерно одинаковыми показателями точности и чувствительности в выявлении метастатического поражения при использовании критерия размера, причем чувствительность, по данным различных исследователей, обычно не превышает 70 %, что связано, очевидно, с тем, что развитие метастатического процесса на раннем этапе происходит в неувеличенном ЛУ. Тем не менее, в нашем исследовании лимфаденопатия, выявленная при МРТ на основании размеров ЛУ, оказалась независимым фактором прогноза БРВ больных РШМ.

Прогрессирующий инвазивный рост РШМ приводит к вовлечению в опухолевый процесс тела матки. Миометрий не только богато кровоснабжается, но и характеризуется наличием обширной лимфатической сети, что объясняет возрастание вероятности метастазирования опухоли при ее распространении на тело матки. МРТ-признаки инвазии достаточно ясны: признаком перехода опухолевой инфильтрации на тело матки является распространение зоны патологического сигнала проксимальнее уровня внутреннего зева, что определяется достаточно явно благодаря разнице МР-сигналов, характерных для опухоли и для миометрия. Влияние данного фактора на вероятность про-

грессирования было выявлено нами при проведении однофакторного анализа, что, однако, не получило подтверждения при многомерном анализе.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости при первичной МР-оценке РШМ принимать во внимание такие характеристики опухолевого процесса, как объем опухоли и состояние тазовых и парааортальных ЛУ. Оценка названных факторов должна осуществляться на этапе подготовки к лучевому лечению, а их дополнительный учет потенциально может лечь в основу индивидуализации подходов к лечению и мониторингу больных РШМ. Кроме того, установлено, что распространение опухолевого процесса на тело матки, выявленное при МРТ таза до начала лечения, свидетельствует об ухудшении прогноза заболевания.

Настоящее исследование поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации в рамках Государственного контракта № 16.512.11.2096 «Разработка метода диагностики гиперпролиферативных заболеваний органов женской репродуктивной системы на основе интеграции молекулярно-генетических и клинико-радиологических методов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2010. 256 с.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989. 464 с.
3. Вишневецкая Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск: Высшая школа, 1994. 288 с.
4. Вишневецкая Е.Е., Океанова Н.И., Матылевич О.П. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных раком шейки матки II стадии. *Вопр онкол* 1999;45(4):416-9.
5. Мкртчян Л.С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местно-распространенного рака шейки матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Обнинск, 2001. 22 с.
6. Hamm B., Forstner R. MRI and CT of the Female Pelvis. Berlin: Springer, 2007. P. 401.
7. Halpin T.F., Frick H.C., Munnell E.W. Critical points of failure in the therapy of cancer of the cervix: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1972;114:755-64.
8. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака шейки матки (IIb-IIIb стадии). *ОЖРС* 2007;4:63-71.
9. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб.: Фолиант, 2002. 350 с.
10. Мамедова Л.Т. Рак шейки матки у женщин пожилого и старческого возраста (клиника, лечение, прогноз). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 25 с.
11. Саргсян С.А. Аденокарцинома шейки матки (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 28 с.
12. Hulse P., Carrington B. MRI manual of pelvic cancer. London: Martin Dunitz Taylor & Francis group, 2004. С. 1-3.
13. Meanwell C., Kelly K., Wilson S. et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10022 cases. *BMJ* 1988;296:386-91.
14. Hawnaur J., Johnson R., Buckley C. et al. Staging, volume estimation and assessment of nodal status in carcinoma of the cervix: comparison of magnetic resonance imaging with surgical findings. *Clin Radiol* 1994; 49(7):443-52.
15. Hricak H., Lacey C., Sandles L. et al. Invasive cervical carcinoma: comparison of MR imaging and surgical findings. *Radiology* 1988;166:623-31.
16. Hricak H., Yu K. Radiology in invasive cervical cancer. *AJR. Am J Radiology* 1996; 167(5):1101-8.
17. Subak L., Hricak H., Powell C. et al. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 1995;86(1):43-50.
18. Togashi K., Nishimura K., Itoh K. et al. Uterine cervical cancer: assessment with high-field MR imaging. *Radiology* 1986;160:431-5.
19. Grigsby P., Siegel B., Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001;19:3745-9.
20. LaPolla J., Schlaerth J., Gaddis O. et al. The influence of surgical staging on the evaluation and treatment of patients with cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1986; 24:194-206.
21. Tanaka Y., Sawada S., Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:455-9.

К вопросу о патогенезе гиперплазии эндометрия

А.Х. Биштави¹, О.А. Горных¹, В.Н. Гулиева², Н.Г. Чиковани², Х.Т. Гоголадзе²,
А.Ю. Костин³, А.Е. Иванов³, А.М. Чабров³, А.Г. Солопова², Ю.Ю. Табакман³, И.Б. Манухин¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии МГМСУ;

²кафедра акушерства и гинекологии Первый МГМУ им. И.М. Сеченова;

³онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Алла Халед Биштави haled72@mail.ru

Традиционное представление о роли гиперэстрогении в патогенезе гиперплазии эндометрия можно считать обоснованным только в отношении простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ). При сложной гиперплазии (СГЭ) и атипической гиперплазии (АГЭ) избыточная пролиферация возникает только в железах эндометрия, не диффузно, а в виде очагов. Вне этих очагов в эндометрии нередко отмечаются признаки атрофии, что отражает состояние гипоэстрогении.

Цель: изучить структуру патологических изменений эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями (АМК) и закономерности сочетания различных форм патологических изменений эндометрия.

Материал. Изучены результаты гистологического исследования эндометрия у 668 больных.

Результаты. Установлена структура патологических изменений при АМК. Различные изменения эндометрия вне очагов СГЭ и АГЭ обнаружены на фоне ПГЭ, полипоза, атрофического эндометрия – без какой-либо закономерности, что не подтверждает роль гиперэстрогении в патогенезе СГЭ и АГЭ.

Заключение. ПГЭ, являясь следствием дисбаланса эстрогенов и прогестерона, подлежит циклической гормонотерапии прогестинами с целью профилактики ациклических кровотечений. При отсутствии АМК после ДВ при ПГЭ и СГЭ без атипии допустимо только наблюдение с регулярным контролем. При АГЭ показано хирургическое лечение.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, патогенез, тактика лечения

To the question of the pathogenesis of endometrial hyperplasia

A.Kh. Bishtavi¹, O.A. Gornikh¹, V.N. Gulieva², N.G. Chikovani², Kh.T. Gogoladze²,
A.Yu. Kostin³, A.Ye. Ivanov³, A.M. Chabrov³, A.G. Solopova², Yu.Yu. Tabakman³, I.B. Manukhin¹

¹Department of Oncology, Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

³Cancer Clinic № 1 Department of Health in Moscow

Traditional attitude towards the role of hyperestrogenia in endometrial hyperplasia pathogenesis can be considered cogent only in case of simple endometrial hyperplasia (SEH). In case of complex endometrial hyperplasia (CEH) and atypical endometrial hyperplasia (AEH) excessive proliferation occurs only in endometrial glands not diffusely but as pockets. The signs of atrophy are often registered outside these pockets that reflects the state of estrogens.

The aim: is to study the structure of pathological endometrial changes that patients with abnormal uterine bleeding (AUB) have and natural combination of various forms of pathological endometrial changes.

Material. The results of histological examination of endometrium collected from 668 patients have been studied.

Results. The structure of pathological changes that occur in case of AUB has been identified. Various endometrial changes outside CEH and AEH pockets against the background of SEH, polyposis, atrophic endometrium have been detected without any regularity; the fact that does not confirm the role of hyperestrogenia in CEH and AEH pathogenesis.

Conclusion. SEH being the result of estrogen and progesterone imbalance is subjected to cyclic progestin hormone therapy to prevent acyclic bleeding. Observation with regular control is acceptable in the absence of AUB after the curettage in case of SEH and CEH without atypia. In case of AEH surgical treatment is required.

Key words: endometrial hyperplasia, pathogenesis, treatment strategy

К изучению патогенеза гиперпластических процессов эндометрия (ГППЭ) привлечены такие современные методы исследования, как гормональные, биохимические, молекулярно-генетические. Однако количественные показатели этих методов и их трактовка разными авторами не дают однозначных ответов на вопрос о закономерности возникновения различных форм ГППЭ и их трансформации от простых ги-

перплазий эндометрия (ПГЭ) до сложной гиперплазии (СГЭ) и атипической гиперплазии (АГЭ), а также прогрессирования в рак эндометрия (РЭ). Кроме того, сложность и стоимость этих методов не позволяют использовать их для практических целей.

Мы поставили задачу оценить особенности течения ГППЭ на клиническом уровне, изучив результаты многолетнего наблюдения за больными с ГППЭ,

структуру патологических изменений эндометрия и сочетание различных ГППЭ по данным гистологического исследования.

Традиционно сложилось представление о том, что ГППЭ и состояние гиперэстрогении неразрывно связаны между собой причинно-следственными отношениями: т.е. без избыточной эстрогенной стимуляции нет почвы для возникновения ГППЭ. Во множестве клинических и лабораторных исследований неизменно отыскивались подтверждения ключевой роли эстрогенов в патогенезе ГППЭ. Как следствие этих представлений, широкое применение в лечении ГППЭ нашли методы антиэстрогенной терапии, включающей прогестины, андрогены, аналоги гонадотропного рилизинг-гормона [1, 2, 7]. Гормонотерапия ГППЭ рассматривается не только как симптоматическая терапия при аномальных маточных кровотечениях (АМК), но и как эффективная мера профилактики РЭ. Между тем анализ результатов многолетних наблюдений за больными с гиперплазией эндометрия (ГЭ), по данным литературы [4–7], позволяет сделать вывод о том, что при ПГЭ и СГЭ без атипии риск развития РЭ невысокий, лишь незначительно выше, чем в популяции (табл. 1).

Гиперплазия без атипии, как простая, так и сложная, чаще всего представляет собой ограниченный по времени процесс, отклонение от физиологического состояния и может самостоятельно подвергнуться обратному развитию, т.е. восстановиться в нормальную структуру. Но более логичным, по нашему мнению, следует считать иной механизм: при выскабливании слизистой оболочки матки очаги ГЭ удаляются полностью, после чего происходит восстановление нормальной структуры эндометрия. Длительное наблюдение за больными с ГЭ с регулярным гистологическим контролем позволило установить, что в 80 % случаев СГЭ и ПГЭ (суммарно) не рецидивируют [3]. В этой связи вызывает сомнение целесообразность профилактического (т.е. при отсутствии симптоматики) при-

менения гормональной терапии, так как эти виды ГЭ не являются предраковыми процессами и у большинства больных не рецидивируют.

Прямое наблюдение за трансформацией одного класса ГЭ в другой невозможно из-за анатомических условий, а также вследствие того, что при каждом выскабливании эндометрий удаляется. При последующем контрольном исследовании трудно однозначно ответить на вопрос: является ли вновь выявленный патологический процесс, например СГЭ, продуктом трансформации ПГЭ, или он возник на ином фоне? Всегда ли предшественником СГЭ является ПГЭ?

В табл. 2 представлены наши данные о структуре патологических изменений эндометрия у больных с АМК в различных возрастных группах. Эти данные получены на основании анализа результатов гистологического исследования диагностического выскабливания (ДВ) эндометрия у всех 450 женщин, обследованных в 1 гинекологическом отделении в течение 1 года (т.е. без какого-либо специального подбора). У 163 (36 ± 2,3 %) больных материал ДВ оказался непригодным для гистологического исследования вследствие распада ткани. Чаще всего это наблюдалось у женщин детородного возраста (54 ± 3 %), а также у женщин в возрасте 46–50 лет (40,3 ± 2,3 %). У больных в возрасте 51–55 лет частота неинформативных соскобов составила 25 ± 2,1 %, а у женщин в возрасте 51 года и старше — 9,76 ± 1,4 %. У больных детородного и перименопаузального возраста АМК, как правило, имеют характер обильных кровотечений, вызванных распадом тканей, тогда как в постменопаузе это чаще всего мажущиеся кровянистые выделения. У 287 больных на материале ДВ были установлены различные изменения эндометрия.

Как видно из табл. 2, ПГЭ почти одинаково часто является причиной АМК в детородном возрасте (82,14 ± 5,1 %) и в пременопаузе (77,1 ± 3,8 %), в возрасте 51–55 лет — несколько реже (59,6 ± 6,8 %), и значительно реже у женщин 56 лет и старше (6,76 ± 2,9 %).

Таблица 1. Риск возникновения РЭ у больных с ГЭ

Источник	n	Срок наблюдения, лет	Риск возникновения РЭ		
			ПГЭ	СГЭ	АГЭ
R. Kurman et al., 1985	170	13,4 (1–26,7)	1 %	2 %	29 %
J. Lacey et al., 2008	7947	6 (1–24)	В 2,0 раза по сравнению с контрольной группой	В 2,8 раза по сравнению с контрольной группой	От 14,0 до 28,0 раз по сравнению с контрольной группой
J. Lacey et al., 2010	7947	6 (1–24)	2 % (ПГЭ + СГЭ) кумулятивный риск за 20 лет	2 % (ПГЭ + СГЭ) кумулятивный риск за 20 лет	28 % кумулятивный риск за 20 лет
L. Horn et al., 2004	502	—	—	2 %	42 %

Таблица 2. Структура патологических изменений эндометрия у больных с АМК

Возраст (лет)	Результаты гистологического исследования, n/% ± стандартная ошибка							
	ПГЭ	СГЭ	АГЭ	Полипоз	Пролиферативный эндометрий	Секреторный эндометрий	Атрофичный эндометрий	РЭ
До 45 (n = 56)	46 82 ± 5	3 5 ± 3	3 5 ± 3	2 3 ± 2	2 3 ± 2	0	0	0
46–50 (n = 105)	81 77 ± 4	2 2 ± 1,4	6 6 ± 2	3 3 ± 1	7 7 ± 2	5 5 ± 2	0	1 1 ± 1
51–55 (n = 52)	31 59 ± 7	1 2 ± 1,4	1 2 ± 1,4	9 17 ± 5	6 11 ± 4	2 4 ± 3	1 2 ± 1,4	1 2 ± 1,4
≥ 56 (n = 74)	5 7 ± 3	0	2 3 ± 2	25 34 ± 5	0	0	16 21 ± 5	26 35 ± 5
<i>Всего</i> (n = 287)	163 57 ± 3	6 2 ± 1	12 4 ± 1	39 14 ± 2	15 5 ± 1	7 3 ± 1	17 6 ± 1	28 10 ± 2

В старшей возрастной группе основной причиной АМК явились полипы (33,8 ± 5,5 %) и РЭ (35,14 ± 5,5 %). СГЭ и АГЭ выявлялись почти одинаково редко (1–6 %) во всех возрастных группах, как правило, на фоне других патологических изменений эндометрия.

ПГЭ, по определению, изначально является диффузным процессом с выраженными признаками пролиферации в железах и строме, тогда как СГЭ и АГЭ изначально возникают как микрофокусы. Можно предположить, что они не являются причиной АМК

Таблица 3. Гистологическая характеристика эндометрия, на фоне которого возникли очаги СГЭ и АГЭ

Строение эндометрия, прилежащего к очагу СГЭ и АГЭ	n/% ± стандартная ошибка	
	СГЭ	АГЭ
ПГЭ	39 23 ± 3 ДИ 17–30 %	10 20 ± 5 ДИ 9–30 %
Эндометрий пролиферативного типа	32 19 ± 3 ДИ 13–25 %	5 10 ± 4 ДИ 2–18 %
Эндометрий с секреторными изменениями	11 7 ± 2 ДИ 3–10 %	2 4 ± 3 ДИ 1–9 %
Полип и полиповидные фрагменты	56 33 ± 4 ДИ 26–40 %	22 43 ± 7 ДИ 29–56 %
Эндометрий переходного типа или атрофичный	29 17 ± 3 ДИ 12–23 %	12 23 ± 6 ДИ 12–35 %
<i>Всего</i>	167 (100 %)	51 (100 %)

и выявляются случайно на фоне ПГЭ, пролиферативного эндометрия, полипоза, деструктивных изменений в атрофичном эндометрии.

С целью проверки высказанного предположения нами были изучены результаты обследования 218 больных в возрасте старше 45 лет, направленных на консультацию в поликлинику Онкологического клинического диспансера № 1 с диагнозом АГЭ. Из них 175 больным ДВ было произведено по поводу АМК, а 33 женщинам — на основании данных ультразвукового исследования (УЗИ), указывающих на ГППЭ. Гистологические препараты всех больных были пересмотрены в патоморфологическом отделении онкологического диспансера. Первоначальный диагноз АГЭ был подтвержден у 51 больной, а у 167 больных изменения эндометрия были расценены как СГЭ без атипии. У всех пациенток были проанализированы изменения эндометрия, непосредственно прилежащие к очагам СГЭ и АГЭ. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Как видно, СГЭ и АГЭ могут возникать на фоне различных состояний эндометрия, отражающих как явные признаки эстрогенной стимуляции (ПГЭ, пролиферативный эндометрий), так и явные признаки гипоэстрогении (атрофичный эндометрий, часто с признаками деструктивных изменений, полипоз, как правило, на фоне атрофичного эндометрия).

Резюмируя приведенные данные литературы и результаты собственных наблюдений, можно высказать некоторые суждения о патогенезе и тактике ведения различных форм ГЭ. Так, ПГЭ, являясь следствием дисбаланса эстрогенов и прогестерона, подлежит заместительной циклической терапии прогестинами, если она сопровождается ациклическими кровотечениями. В то же время вполне допустимо только наблюдение, если после установления диагноза маточные кровотечения

не возобновлялись, так как у подавляющего числа больных патологический процесс (ПГЭ и СГЭ без атипии) не рецидивирует. При этом необходим динамический контроль за состоянием эндометрия (УЗИ, биопсия

эндометрия). При АГЭ показано хирургическое лечение, так как у значительного числа больных высока вероятность сосуществования АГЭ и РЭ, не выявленного при первоначальном исследовании.

Л И Т Е Р А Т У Р А

Кузнецова И.В. Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия. Труд пациент 2010;1:48–52.

1. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение). Дис. ... д.м.н. М., 1999.

2. Terakawa N., Kigawa J., Taketani Y. et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. *Endometrial Hyperplasia*

Study Group. *J Obstet Gynecol Res* 1997; 23(3):223–30.

3. Kurman R., Kaminski P., Norris H. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56(2):403–12.

4. Lacey J.V., Sherman M.E., Rush B.B. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia. *J Clin Oncol* 2010 February 10;28(5):788–92.

5. Lacey J.V. Jr., Ioffe O.B., Ronnett B.M. et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer* 2008;15;98(1):45–53.

6. Horn L.C., Schnurrbusch U., Bilek K. et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(2):348–53.

Вероятные патогенетические варианты спорадического рака яичников

Л.А. Ашрафян

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России, Москва

Контакты: Лев Андреевич Ашрафян levaa2004@yahoo.com

В статье рассматривается вероятная патогенетическая модель рака яичника, особенности его гистогенеза, роль овуляции, хронического воспаления и стволовых клеток. Представлена схема развития 2 вариантов рака яичников, а также возможные пути профилактики.

Ключевые слова: рак яичников, патогенез, овуляция, поверхностный эпителий, гетеротопии, хроническое воспаление, стволовая клетка

Possible pathogenetic types of sporadical ovarian cancer

L.A. Ashrafyan

Russian Scientific Center of Rentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

This article in question dwells on a possible pathogenetic model ovarian cancer, it's histogenesis speciality, the role of ovulation, chronic inflammation and stem cells. The scheme of two variant of ovarian cancer progress and possible ways of prevention it are represented as well.

Key words: ovarian cancer, pathogenesis, ovulation, superficial epithelium, heterotopias, chronic inflammation, stem cell

Общеизвестно, что рак яичников (РЯ) является самой проблематичной локализацией среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. Это, прежде всего, обусловлено тремя важными составляющими (отсутствие скрининга, бессимптомное течение и как результат – поздняя диагностика и, наконец, малоэффективная терапия), из которых формируется основной итог онкологического заболевания – успешное излечение. Ежегодно в мире регистрируется более 225 тыс. больных РЯ. В России ежегодно заболевают более 13 тыс. женщин, а погибают в течение года около 7,8 тыс. [1]. Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп, однако если говорить о группе эпителиальных опухолей, то преимущественное число больных – это женщины пери- и постменопаузального периода. Средний возраст заболевших в России составляет 59 лет.

Отсутствие скрининга, поздняя диагностика и малоэффективное лечение требуют поиска альтернативных путей борьбы с этим заболеванием. Огромный клинический опыт, осмысленный многими поколениями исследователей, современные достижения генетики, молекулярной биологии, эндокринологии, эмбриологии сформировали базу для анализа ряда ключевых моментов, раскрывающих вероятный патогенез эпителиального РЯ. Клиницистам хорошо известно, что в группе так называемого РЯ можно грубо обозначить 2 варианта течения заболевания. Первый вариант – наиболее многочисленный, когда заболева-

ние диагностируется на стадии III–IV, сопровождается асцитом (плевритом). При 2-м варианте поражаются один или оба яичника, отсутствует визуально определяемая диссеминация или она весьма ограничена (в пределах малого таза), асцит отсутствует. Следует обратить внимание еще на одну немаловажную деталь. Каким бы ни был распространенным процесс при РЯ, у менструирующих женщин сохранен цикл. Иными словами, фолликулярный аппарат сохранен и продолжает функционировать. Опухоль, поражающая яичник, не проявляет деструктивных свойств, а развивается как бы поверхностно. Понимание истинной сущности этого феномена лежит в русле учета вероятных источников происхождения эпителиальных опухолей яичников.

По разнообразию опухолей яичник занимает одно из первых мест среди других органов человека. Это обусловлено тем, что источниками опухолей в яичнике могут быть как минимум 6 его компонентов [2]:

- покровный эпителий яичника;
- яйцевая клетка;
- гранулезные клетки;
- интерстициальная железа (тека-ткань и хилусные клетки);
- эмбриональные остатки;
- постнатальные разрастания и гетеротопии.

В качестве гистогенетических предшественников эпителиального РЯ следует рассматривать 2 компонента: покровный эпителий и постнатальные разрастания и гетеротопии.

Покровный эпителий яичников и постнатальные разрастания

Яичник окружен однослойным эпителием — мезотелием, который образуется из целомического листка и способен к метапластической трансформации и последующей дифференцировке, что является весьма редким свойством, отличающим его от других злокачественных опухолей [3]. Причем клетки поверхностного эпителия могут дифференцироваться по различным направлениям, превращаясь в клетки мюллеровской системы (эпителий маточных труб, эндометрия, эндцервикса) [4]. Следует заметить, что исследования, касающиеся сути поверхностного эпителия яичников, обозначились еще в начале прошлого века. Подробные сведения о погружном росте покровного эпителия яичника у новорожденных и детей имеются в работе М. Walthard (1903) [5]. При этом в опытах с прижизненной окраской установлено большое сходство покрова яичника с мезотелием остальной брюшины. Th. Keller (1928) [6] в исследовании, посвященном проблеме разрастания покровного эпителия яичника у женщин и взрослых приматов, указывает на то, что в нормальных условиях мезотелий теряет способность к инвагинированию в яичник и располагается преимущественно поверхностно. В другой работе А.А. Максимова (1900) [7] отмечено, что «при воспалительных процессах, особенно в стадии его затухания и начинающейся фазы экссудации, покров яичника, подобно мезотелию остальных отделов брюшины, а также перикарда и плевры, обнаруживает несомненные пролиферативные способности. Мезотелиальные клетки весьма рыхло связаны друг с другом». В последующих исследованиях И.И. Дорохова (1951) [8] четко обозначено, что «в условиях воспаления на поверхности яичников часто приходится видеть формирование мезотелием щелевидных полостей и кист, располагающихся всегда снаружы от собственной оболочки яичников. По своей морфологии эти разрастания ничем не отличаются от кист, образующихся на остальной поверхности брюшины, а также на эпикарде и плевре. Воспалительные разрастания мезотелия не проявляют тенденции к погружному росту в ткань яичника даже в тех случаях, когда воспалительный процесс продолжается длительное время». Важность этих исследований прежде всего в том, что авторы четко обозначили мезотелий в качестве поверхностного эпителия яичника и механизм продуктивных процессов, формирующихся в ходе воспаления (пролиферативная его фаза). Кроме того, установили, что именно он является основным пролиферативным компонентом, участвующим в процессе воспаления в зоне яичника и, наконец, отметили немаловажный фактор, о котором мы упоминали, — отсутствие тенденции этого пролиферативного процесса к погружному росту в ткань яичника.

Постнатальные разрастания и гетеротопии

Механизм (или генез) эпителиальных разрастаний и гетеротопий в области придатков матки очевидно неодинаков. Возможно, что часть их является результатом каких-то нарушений в ходе эмбриогенеза. Значительная же часть эпителиальных разрастаний формируется в результате хронического воспалительного процесса.

С другой стороны, возможно, имеет место не столько распространение процесса в ходе метастазирования или даже обычного перехода (примыкающая анатомическая зона), сколько развитие злокачественного процесса из единых гистогенетических зачатков. Пласты многослойного эпителия, встречающиеся на поверхности яичников, и особенно часто труб и широкой связки, ранее считались редкостью. Как только исследователи стали уделять этому вопросу внимание, точка зрения в корне переменялась, что позволило J. Schiffmann et al. (1926) [9] предложить рассматривать их как «типичные, типично располагающиеся образования у половозрелой женщины». Последующие многочисленные исследования обнаруживают эти гетеротопии к периоду расцвета половой жизни и особую частоту в перименопаузе. Сформировалась точка зрения, что в патогенезе этих процессов зачастую лежит хронический воспалительный процесс, и это документируется наличием фибринозного экссудата, находящегося в стадии организации, в толще которого располагаются пласты многослойного эпителия или микрокисты [10–12]. Многослойные эпителиальные пласты и микрокисты обладают способностью к слизобразованию. В некоторых микрокистах имеются островки ослизненных солидных гнезд, эпителий которых имеет сходство с эпителиальным компонентом опухолей Бреннера [2]. Вопрос о тканевой природе многослойных пластов и микрокист, лежащих на поверхности яичников, труб и широкой связки, не может быть решен в отрыве от условий их развития и мест их расположения. По мнению М.Ф. Глазунова (1957), реальными источниками их происхождения, очевидно, являются трубный или маточный эпителий, попадающий сюда в порядке имплантации. Отдельно стоящим примером подобного рода гетеротопии можно назвать и наружный эндометриоз, однако ряд характерных особенностей эндометриоза (инвазивность, метастазирование) требует отделения его от категорий гетеротопий, которые рассматриваются как «типичные, типично располагающиеся образования у половозрелой женщины».

Таким образом, в зоне яичников (на поверхности и в близлежащих анатомических отделах) формируется эпителиальный пласт мезотелиального происхождения, клеточные элементы которого обладают достаточно широким плюрипотентным свойством стволовой клетки. Кроме того, эта зона стыка брюш-

ной полости (мезотелия) с эпителиальным рядом мюллеровского эпителия (эпителий маточных труб, эндометрий, эндоцервикс), способного к самостоятельной миграции и формированию гетеротопий. В итоге на относительно небольшой по площади зоне концентрируются разнообразные клеточные популяции, способные формировать 1 эпителиальную морфологическую картину рака (с известными ее вариантами) со множеством клинических проявлений и прогнозом. К примеру, первичный рак брюшины и рак маточных труб имеют сходство по клиническим, молекулярно-биологическим, генетическим характеристикам [13–18]. Целенаправленные морфогистохимические исследования РЯ, маточных труб и брюшины показали, что доля опухолей яичников, которые на самом деле представляют собой метастазы в яичники рака маточных труб, гораздо больше, чем обычно считается [19]. Если подразумевать исходную гистогенетическую природу злокачественного процесса, то, вероятно, меньше всего он может быть обозначен как собственно РЯ. Скорее всего, это рак в зоне яичника. Вопрос терминологии здесь, с одной стороны, не столь прост. С другой, на данном этапе наших знаний, в связи с нехваткой прямых сравнительных исследований, невозможностью четкого дифференцирования гистогенетических истоков многообразных подтипов эпителиального рака в зоне яичников, их следует продолжать рассматривать в пределах одной нозологии, а именно как РЯ.

В чем же исключительная важность и значимость исследований, выполненных многие десятилетия тому назад для современного понимания патогенеза РЯ? В этом смысле еще раз необходимо обозначить следующие моменты:

- гистогенетическими предшественниками спорадического РЯ является поверхностный эпителий или поверхностные разрастания яичников (мезотелий) или гетеротопии;

- одним из важных компонентов, индуцирующих эффект гетеротопии и пролиферации является воспалительный (хронический) процесс.

Овуляция как фактор хронического воспаления

Многочисленные и многолетние эпидемиологические исследования указывают, что на частоту РЯ оказывает существенное влияние ряд репродуктивных факторов: длительность репродуктивного периода, число доношенных беременностей и длительность лактационного периода. В 1992 г. в исследовании А. Whittemore et al. отмечено, что риск РЯ снижается с каждой доношенной беременностью на 13–19%. Риск в значительной степени увеличивается, если имеет место раннее менархе (до 11 лет) и позднее (после 52 лет) наступление менопаузы, а также поздний (после 35 лет) возраст первой беременности [20, 21]. Бесплодие является общепринятым фактором риска. В этом плане показательны

данные Е. Johansson (1981) о частоте ановуляторных и овуляторных циклов в популяции женщин Швеции, для которых характерна высокая заболеваемость РЯ, и популяции женщин одного из регионов Юго-Восточной Азии (Бангладеш) с крайне низкой заболеваемостью этой формой рака. Среди женщин Швеции менархе в среднем наступает в 12,8, а в Бангладеш – в 17 лет. Менопауза – соответственно в 51 и 42 года, при этом длительность репродуктивного периода – 38,2 и 25 лет. Среднее число родов – 1,7 и 8, длительность лактации 4 и 15 мес. Число менструальных циклов, не закончившихся беременностью, в Швеции > 400, в Бангладеш < 70. Еще в 1971 г. М.Ф. Futhalla была высказана гипотеза о роли овуляции в патогенезе РЯ. В соответствии с этой гипотезой, риск развития спорадического РЯ можно снизить при увеличении количества родов [22, 23], длительности лактации [24], а также при искусственной блокаде овуляции (прием пероральных контрацептивных препаратов) [24, 25]. Прием пероральных контрацептивов на протяжении > 5 лет наполовину сокращает частоту РЯ [25–27]. В уже отмеченном исследовании А. Whittemore et al. показано, что у бесплодных женщин, получающих препараты, стимулирующие овуляцию, риск развития РЯ повышен в 2,8 раза по сравнению с бесплодными женщинами, не получающими препараты для повышения фертильности. В литературе имеются сведения и еще о целом ряде факторов, способных увеличить риск развития РЯ (гонадотропины, некоторые гормоны) [28–36]. Однако последующие исследования не подтвердили их этиологической роли [37–40].

Резюмируя эту часть работы, можно с определенной достоверностью отметить, что фактор овуляции, несомненно, несет в себе тень риска в отношении РЯ через этап хронического воспаления.

Следующим этапом необходимо установить механизм: каким образом овуляция способствует или индуцирует развитие злокачественного процесса.

Хроническое воспаление

На сегодняшний день выделяют 4 основных инициируемых воспалением биологических фактора, опосредующих канцерогенез, или 4 основных механизма, посредством которых реализуется связь между канцерогенезом и предшествующим ему хроническим воспалением. Это:

- повышенный общий уровень мутагенности в очаге хронического воспаления (или мутагенный потенциал воспаления) и обратимые модификации генома в очаге хронического воспаления;

- усиленное (вследствие воспаления) образование ключевых сигнальных молекул – участников провоспалительных сигнальных каскадов;

- участие в канцерогенезе провоспалительного клеточного микроокружения;

— формирование пула опухолевых стволовых клеток в результате нарушения нормальных процессов тканевой репарации в очагах хронического воспаления.

Интегрируя фактор воспаления, сопровождающий каждую овуляцию, с целым рядом молекулярно-биологических (высвобождение цитокинов, миграция воспалительных клеток) и тканевых перестроек, можно с определенной достоверностью описать вероятную модель канцерогенеза при спорадическом РЯ. Сегодня уже накопились многочисленные факты, указывающие на то, что воспаление и сопутствующие ему изменения предрасполагают клетки поверхностного эпителия к генетическим повреждениям и к злокачественной трансформации. Гипотеза подтверждается снижением риска РЯ у женщин, регулярно принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, парацетамол) [41]. Главное действующее лицо, повышающее общий уровень мутагенности при хроническом воспалении, это, безусловно, свободные радикалы, высокореактивные формы кислорода и азота, образуемые макрофагами и другими фагоцитами в очагах хронического воспаления. Помимо того, что свободные радикалы могут прямо или опосредованно (через образование других мутагенных агентов) реагировать с ДНК эпителиальных и стромальных клеток и вызывать различные генетические (мутации) и эпигенетические нарушения ее молекулярной структуры, реактивные свободные радикалы являются первичными низкомолекулярными медиаторами иммунной системы хозяина. Кроме того, они способны нарушать структуру и функциональную активность белков (в частности, важнейшего опухоль-супрессорного белка p53), а также индуцировать перекисное окисление липидов.

Процесс окисления липидов, вызванный действием свободных радикалов, имеет целый ряд негативных для клетки последствий, одним из которых является синтез простагландинов — ключевых провоспалительных медиаторных молекул. Этот процесс осуществляется через активацию фермента циклооксигеназы 2-го типа (COX-2), которая, согласно современным представлениям, играет важную самостоятельную роль в канцерогенезе.

К числу ключевых сигнальных молекул, опосредующих функциональную связь между воспалением и канцерогенезом, относятся:

- широкий спектр провоспалительных цитокинов (в частности интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF- α)) и хемокинов;
- ряд факторов транскрипции, основным из которых является ядерный фактор транскрипции NF- κ B;
- индуцибельный фермент циклооксигеназа 2-го типа (COX-2);
- индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS);

— гипоксия-индуцибельный фактор 1 α (HIF-1 α).

В основе 3-го фактора, определяющего переход хронического воспалительного процесса в канцерогенный, лежит предсуществующая двойственная природа функциональной активности привлекаемых в очаг воспаления иммунокомпетентных и стромальных клеток хозяина, а точнее, продуцируемых ими биологически активных молекул.

Дело в том, что любое воспаление можно рассматривать как биологический процесс, возникающий в ответ на внешнее воздействие (физиологический или патологический стресс), нарушающее внутриклеточный или внутритканевый гомеостаз, интенсивность которого превышает первичные адаптивные способности клетки и всего организма к его устранению и возвращению системы в состояние равновесия. Другими словами, процесс воспаления тесно связан с процессами внутритканевой репарации и реконституции (воссоздания *de novo*), которые осуществляются с привлечением большого числа окружающих воспалительный очаг клеток. Когда организм оказывается не в состоянии ликвидировать источник «нарушения спокойствия», говорят о хроническом течении процесса воспаления. Считается, что именно протяженное во времени хроническое воспаление, сопровождающееся устойчивым нарушением привычного клеточного метаболизма, может являться предпосылкой появления различных связанных с воспалением патологических состояний, в том числе опухолевых заболеваний [42].

Провоспалительным стимулом может быть инфицирующий агент, рана или опухолевый очаг, точнее секретируемые опухолевыми клетками и индуцирующие воспалительный ответ факторы роста, цитокины, хемокины, а также другие промоторы опухолевой прогрессии.

Происходящая на самых ранних стадиях воспалительного процесса инфильтрация очага воспаления активированными резидентными макрофагами и тучными клетками хозяина, а позднее и привлекаемыми ими многочисленными другими иммунокомпетентными клетками (нейтрофилами, лимфоцитами, моноцитами) должна привести к его разрушению и уничтожению инфицирующего агента. Если индуктором воспалительных сигналов является уже имеющийся опухолевый очаг, итогом всех этих событий должно стать подавление опухолевого роста, а в идеале полная ликвидация опухоли или ее отторжение. Но в действительности «молекулярное оружие», используемое участниками в воспалительном ответе клетками, является «обоюдоострым». В результате мигрирующие в очаг иммунные и стромальные клетки, призванные защитить организм от внешнего врага в ходе быстрого воспалительного ответа (острого воспаления) и неминуемо погибнуть в этой борьбе, приобретают способность к длительному интактному существованию.

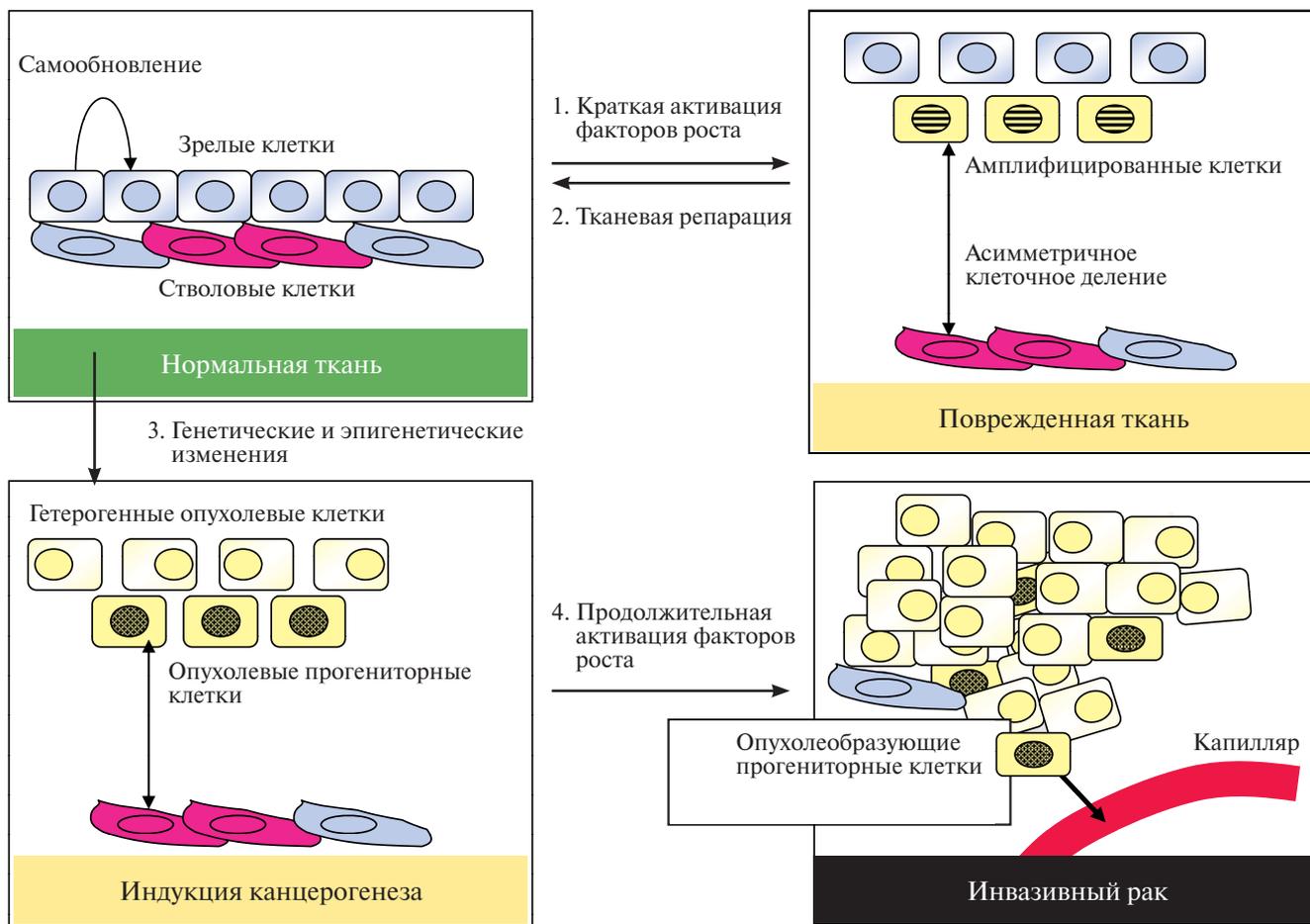


Рис. 1. Репарация тканей – причина образования и активации опухолевых стволовых клеток

Инициация хронического воспаления, а затем и возникающих на его основе опасных пролиферативных заболеваний, в том числе опухолевых, происходит потому, что многие биологически активные молекулы, продуцируемые стоящими на страже клетками-защитниками, обладают одновременно как противовоспалительными (антимитогенными), так и провоспалительными (митогенными) свойствами. К числу таких молекул относятся, в частности, простагландин E_2 (PGE_2), трансформирующий фактор роста β (TGF β), фактор некроза опухоли TNF, а также реактивные свободные радикалы кислорода и азота.

Следует сказать, что подобная пластичность (двойственная функциональная активность), определяющая дифференцированную чувствительность «провоспалительного клеточного микроокружения» к внешним сигналам, заложена в самой его природе и необходима для правильного и своевременного перехода с процессов уничтожения инфицирующего агента на процессы тканевой репарации и ремоделирования. По тем или иным причинам (ослабление иммунитета, хронические соматические заболевания, стресс, плохая экология, наличие опухоли и т. д.) может происходить сбой в системе регу-

ляции воспаления («поломка» механизма перехода с провоспалительных на противовоспалительные сигнальные процессы и/или нарушение механизмов апоптоза и фагоцитоза воспалительных клеток *in situ*). В таких случаях очаг воспаления, постоянно пополняющийся новыми «клетками-защитниками», становится хроническим. Активированные макрофаги и другие иммунокомпетентные клетки продолжают генерировать все новые и новые порции внутриклеточных опухолевых промоторов (факторов роста, цитокинов, реактивных свободных радикалов, факторов транскрипции), которые, помимо всего прочего, могут вызывать различные повреждения молекул ДНК.

Наконец, последнее. Большая часть современных исследователей, занимающихся изучением вопроса о зарождении процессов малигнизации в тканях репродуктивных органов, считает, что одной из первопричин этого являются нарушения в архитектонике тканей-мишеней, возникающие вследствие хронических воспалительных процессов и репарируемые за счет имеющегося в ткани пула стволовых клеток. В нормальных условиях такие стволовые клетки, представляющие малую часть эпителия, под влиянием различных ростовых стимулов пре-



Рис. 2. Вероятная патогенетическая модель спорадического РЯ

вращаются в прогениторные клетки с последующей дифференцировкой в зрелые мезоэпителиальные клетки. В условиях длительного тканевого повреждения, развивающегося, в частности, при хроническом воспалении, стимулируются процессы репарации тканей за счет активного деления стволовых клеток, в связи с чем значительно повышается вероятность приобретения ими мутаций, которые переводят их в новый статус – статус опухолевых стволовых клеток [43]. На фоне длительных репаративных процессов могут образовываться мутантные раковые стволовые клетки, инициирующие процессы канцерогенеза (рис. 1).

Еще раз обозначим ключевые звенья, формирующие патогенетические этапы развития РЯ. Начальным, пусковым моментом, безусловно, является овуляция и сопряженная с ней травма поверхностного эпителия яичника. В результате многократных овуляторных травм поверхностного эпителия формируется очаг хронического воспаления со всеми вытекающими последствиями. По нашему мнению, перевод хронического воспалительного процесса в новое качественное русло сопряжен с включением в проли-

феративный импульс мутагенной стволовой клетки. Этот важный качественный скачок позволяет объяснить очень многое. Гистогенетическая связь поверхностного эпителия яичника (мезотелий) с мезотелием брюшины и плевры формирует единый пролиферативный сигнал, обеспечивая обширное опухолевое поле на самых ранних этапах канцерогенеза – 1-й вариант (рис. 2, 3). При подобном стечении обстоятельств мы имеем изначально распространенный (III–IV стадия) злокачественный процесс. При таком варианте спорадического РЯ, скорее всего, отсутствует классическая этапность в прогрессии (предрак – начальный рак – выраженный рак). Доказательством клонального происхождения подобного варианта РЯ служит сходство между первичным очагом и диссеминированными «метастатическими» очагами: утрата гетерозиготности, инактивация X-хромосомы, специфические мутации [44].

Если же точкой наибольшего воздействия в зоне хронического воспаления стали участки гетеротопированного эпителия и сформировался пул опухолевых стволовых клеток из того же гетеротопированного

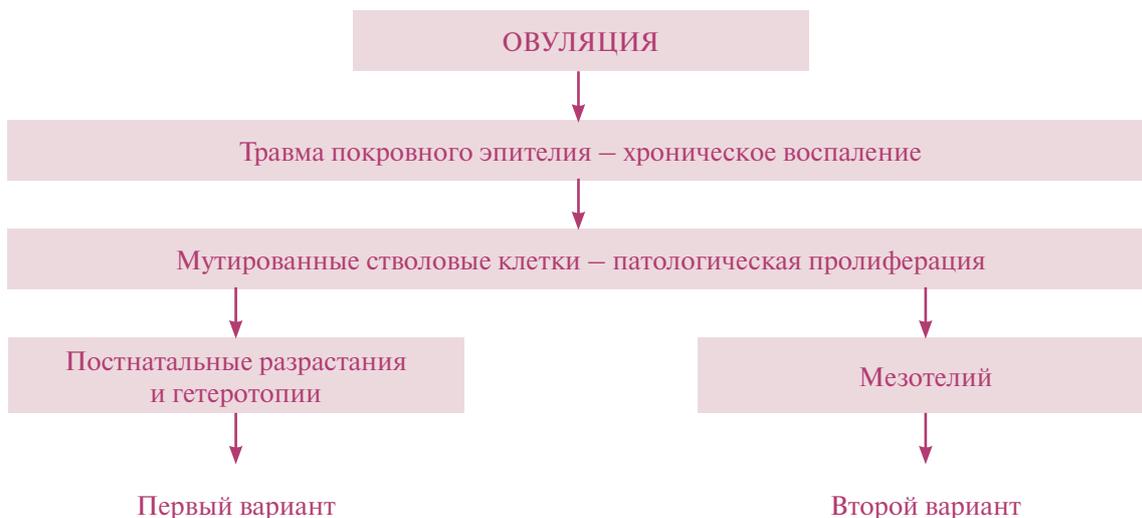


Рис. 3. Патогенез и варианты РЯ

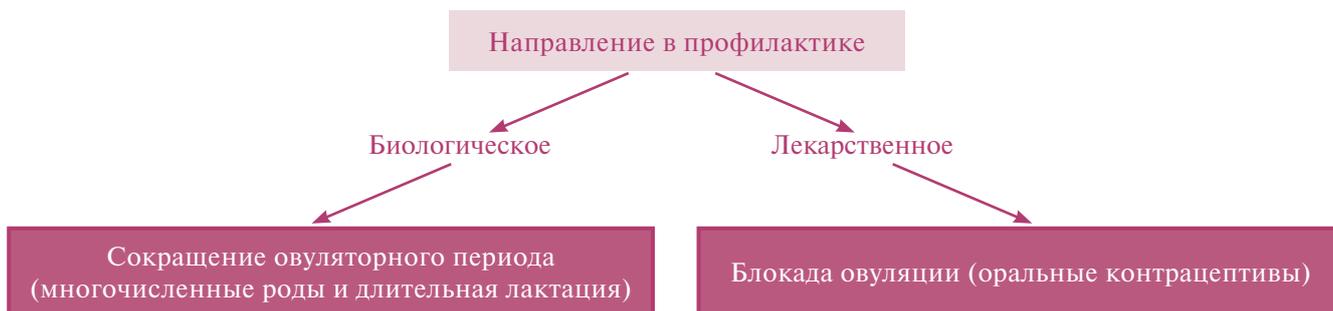


Рис. 4. Пути профилактики РЯ

эпителия, то последующие события развиваются по второму варианту (см. рис. 3).

Следует сказать, что представленная схема патогенеза спорадического РЯ не в состоянии дать исчерпывающий ответ, касающийся многих аспектов проблемы РЯ. Это лишь попытка, изначально максимально сузив диапазон многочисленных факторов (генетических, морфологических, этнических, социально-биологических, экзогенных и др.), обозначить основной скелет событий, тем самым попытавшись определить наиболее перспективные пути научного поиска и вероятной профилактики РЯ. Как ни парадоксально, но именно профилактика с учетом представленной кон-

цепции может стать решающим фактором в борьбе с этим заболеванием (рис. 4). В этом смысле наиболее перспективными следует считать 2 направления.

При биологическом (или социально-биологическом) направлении необходимы серьезные социально-экономические, образовательные усилия со стороны, в первую очередь, государства. Второе направление — лекарственное — всецело лежит на плечах медицинского сообщества. За него ответственны акушеры-гинекологи, которые формируют предпосылки полноценного и безопасного репродуктивного здоровья, и активно используют самые современные приемы и знания, обеспечивающие женщинам полноценное материнство и безопасную старость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология 2012;1:18–23.
2. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. М.: Медгиз, 1954. С. 324.
3. Auersperg N., Wong A.S., Choi K.C. et al. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology and pathology. *Endocr Rev* 2001;22:225–8.
4. Noara H. Developmental v patterning in the wrong context: The paradox of epithelial ovarian cancers. *Cell Cycle* 2005;4:1033–5.
5. Walthard M.Z. Aetiologie der Ovarialadenoma. *Ztschr Geburtsh Gynak* 1903;49:233–329.
6. Keller Th. L'activite normale et pathologique de l'epithelium germinatif de l'ovaire adulte. *Gynecol Et Obstet* 1928;17:10–39.
7. Максимов А.А. Die hystologischen Vorgange bei der Heilung von Eierstocksverletzungen und die Regenerationsfähigkeit des Eiertockgewebes. *Virch Arch* 1900; p. 160.
8. Дорохов И.И. Мезотелий париетальной брюшины человека и изменения его при некоторых заболеваниях. Л., 1951.
9. Schiffmann J., Steiner H. Knotchen und Cystchem an der Tube. *Zbl Gynak* 1926;50:258.
10. Muller J.H. Les nodules et Kystes paramalpighiennes a la surface de l'ovair, de la tromphe et du ligament large. *Ann d'Anat Pathol* 1934;11:438–98.
11. Danforth H. The cytologic relationship of the Walthard cell rest to the Brenner tumor of the ovary and to the pseudomucinous cystadenoma. *Am J Obst Gyn* 1942;43:984.
12. Rubson S.M., Thill L.I. Epithelium-like Inclusions in the heart. *Am J Pathol* 1948;3:24.
13. Kowalski L.D., Kanbour A.I., Price F.V. et al. A case-matched molecular comparison of extraovarian versus primary ovarian adenocarcinoma. *Cancer* 1997;79:1587–94.
14. Halperin R., Zehavi S., Hadas E. et al. Immunohistochemical comparison of primary peritoneal and primary ovarian serous papillary carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:341–5.
15. Halperin R., Zehavi S., Langer R. et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: A new epidemiologic trend? A matched-case comparison with ovarian serous papillary cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:403–8.
16. Chen L.M., Yamada S.D., Fu Y.S. et al. Molecular similarities between primary peritoneal and primary ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:749–55.
17. Lacy M.Q., Hartmann L.C., Keeney G.L. et al. C-erbB-2 and p53 expression in fallopian tube carcinoma. *Cancer* 1995;75:2891–6.
18. Pere H., Tapper J., Seppala M. et al. Genomic alterations in fallopian tube carcinoma: Comparison to serous uterine and ovarian carcinomas reveals similarity suggesting likeness in molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1998;58:4274–6.
19. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A. et al. Intraepithelial carcinoma of the fibria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161–9.
20. Whittemore A.S., Harris R., Itnyre J. et al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US control studies. *Am J Epidemiol* 1992;136:1212–20.
21. Runnenbaum I.B., Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;123:73–9.
22. Cooper G.S., Schildkraut J.M., Whittemore A.S. et al. Pregnancy recency and

- risk of ovarian cancer. *Cancer Caus Contr* 1999;10:397-402.
23. NIH Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. *Gynecol Oncol* 1994;55:4-14.
24. Riman T., Persont N.S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol Oxf* 1998;49(6):695-707.
25. Gwinn M.L., Lee N.C., Rhodes P.H. et al. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990;43:559-68.
26. Nancu P.C., Greenwald P., Chorost S. et al. An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. *Am J Epidemiol* 1984;119:705-13.
27. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95(3):385-9.
28. Risch H.A. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1774-86.
29. Brinton L.A., Lamb E.J., Moghissi K.S. et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation stimulating drugs. *Obstet Gynecol* 2004;103:1194-203.
30. Ness R.B., Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1459-67.
31. Wang J., Luo F., Lu J.J. et al. VEGF expression and enhanced production by gonadotropins in ovarian epithelial tumors. *Int J Cancer* 2002;97:163-7.
32. Schiffenbauer Y.S., Meir G., Maoz M. et al. Gonadotropin stimulation of MLS human epithelial ovarian carcinoma cells augments cell adhesion mediated by CD44 and by alpha(v)-integrin. *Gynecol Oncol* 2002;84:296-302.
33. Rosenberg L., Palmer J.R., Zaubler A.G. et al. A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994;139:654-61.
34. Purdie D.M., Bain C.J., Siskind V. Hormon replacement therapy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;81:559-64.
35. Gaspard U.J., Romus M.A., Gillain D. et al. Plasma hormone levels in women receiving new oral contraceptives containing ethinyl estradiol plus levonorgestrel or desogestrel. *Contraception* 1983;27:577-90.
36. McNatty K.P., Smith D.M., Makris A. et al. The microenvironment of the human antral follicle: Inter-relationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells, and the status of the oocyte *in vivo* and *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;49:851-60.
37. Tashiro H., Katabuchi H., Begum M. et al. Roles of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor in anchorage-dependent and independent growth in human ovarian surface epithelial cell lines. *Cancer Sci* 2003;94:953-9.
38. Ji Q., Liu P.I., Chen P.K. et al. Follicle stimulating hormone-induced growth promotion and gene expression profiles on ovarian surface epithelial cells. *Int J Cancer* 2004;112:803-914.
39. Seeger H., Wallwiener D., Mueck A.O. Is there a protective role of progestogens on the proliferation of human ovarian cancer cells in the presence of growth factors? *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:139-41.
40. Edmondson R.J., Monaghan J.M., Davies B.R. The human ovarian surface epithelium is an androgen responsive tissue. *Br J Cancer* 2002;86:879-85.
41. Altinoz M.A., Korkmaz R. NF-kappaB, macrophage migration inhibitory factor and cyclooxyge-naseinhibitions as likely mechanisms behind the acetaminophen – and NSAID-prevention of the ovarian cancer. *Neoplasma* 2004;51:239-47.
42. Albini A., Tosseti F., Benelli R., Noonan D. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. *Cancer Res* 2005;65(23):10637-41.
43. Stecca B., Mas C., Altaba A. Interference with HH-GLI signaling inhibits cancer. *Trends Mol Med* 2005;11(5):199-203.
44. Shafer Z.T., Brugge J.S. IL-6 involvement in epithelial cancer. *J Clin Invest* 2004;117(12):3660-3.

Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников

Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, С.В. Ивашина, Н.А. Бабаева, А.А. Мягкова, О.И. Алешикова, А.В. Люстик
ФГБУ РНЦРР Минздрава России, Москва

Контакты: Наталья Александровна Бабаева natbabaeva@yandex.ru

Нами изучены возможности комплекса современных ультразвуковых технологий при динамическом мониторинге для оценки эффективности лекарственной терапии. Проанализированы данные комплексного клинико-ультразвукового и морфологического обследования 86 больных, составивших 2 группы пациенток – 58 женщин с местно-распространенным раком шейки матки (IIb–IIIb стадий) и 28 больных раком яичников (IIa–IV стадий).

При проведении морфо-ультразвуковых параллелей выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью лекарственного патоморфоза и объемом опухолевого очага, снижением интенсивности васкуляризации и скоростных показателей кровотока.

Ключевые слова: рак яичников, рак шейки матки, ультразвуковая диагностика, химиотерапия

Molecular biological and ultrasonic methods in the evaluation of the effectiveness of drug therapy in patients with cervical cancer and ovarian cancer

L.A. Ashrafyan, I.B. Antonova, S.V. Ivashina, N.A. Babaeva, A.A. Myagkova, O.I. Aleshikova, A.V. Lyustik
Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Ministry of Health of Russia, Moscow

We explored the complex of modern ultrasound technology for dynamic monitoring to assess the effectiveness of drug therapy. This paper analyzes the data of complex clinical, ultrasound and pathological study of 86 patients, was 2 groups of patients – 58 women with locally advanced cervical cancer (IIb–IIIb stages) and 28 patients with ovarian cancer (IIa–IV stages).

During the morphological and ultrasonic parallels found a direct correlation between the degree of drug and the amount pathomorphism tumor focus, a reduction of vascularization and blood flow velocity.

Key words: ovarian cancer, cervical cancer, ultrasound diagnosis, chemotherapy

Введение

Рак органов женской репродуктивной системы оказывает существенное негативное влияние на состояние здоровья и качество жизни женского населения России. Заболеваемость злокачественными новообразованиями половой сферы остается на достаточно высоком уровне и сопряжена со стабильно высоким уровнем запущенности и смертности [1–3]. Выявление при первичном обращении опухолевого процесса III–IV стадии при раке шейки матки (РШМ) за последнее десятилетие не изменилось и составило ~ 40%. До настоящего времени не удается изменить в лучшую сторону и ситуацию, связанную с эффективной ранней диагностикой рака яичников (РЯ), что приводит к необходимости проведения на первом этапе неoadъювантного лечения. Лекарственная терапия на основе препаратов платины и таксанов широко используется при лечении РЯ [4] и признана одной из наиболее действенных в составе комплексной терапии местно-распространенного (IIb–IIIb стадий) РШМ [5–8]. Целью неoadъювантной (предоперационной, индукционной) полихимиотерапии (НПХТ) является достижение оптимальной резек-

табельности опухоли, повышение абластичности операции, что в конечном итоге приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости больных. Оценка эффективности НПХТ приобретает крайне важное значение и в современной диагностической практике происходит с использованием новых возможностей, достижений молекулярной биологии и дополнительных технических параметров эхографии. Использование специальных программ для автоматического обчета объемов объектов неправильной формы, регистрация параметров кровотока, визуализация ангиоархитектоники исследуемой ткани существенно расширяют возможности ультразвуковой (УЗ) диагностики и являются качественно новым этапом развития данной методики.

По данным ряда авторов, комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) с применением энергетического, доплеровского картирования с последующей трехмерной реконструкцией изображения является высокоинформативным методом, позволяющим получить объективную информацию о динамике регресса опухоли и изменении характера кровоснабжения [9, 10]. Эти сведения имеют несомненную фактическую и про-

гностическую ценность при оценке клинической ситуации, динамическом мониторинге и решении вопроса о тактике лечения при местно-распространенных опухолевых процессах гениталий, в том числе при РШМ и РЯ [11]. Однако остается ряд важных проблем, требующих более углубленного изучения и уточнения. Не отработаны четкие критерии эффективности противоопухолевой терапии, коррелирующие с объективными молекулярно-биологическими и патоморфологическими показателями.

Целью нашего исследования явилось изучение возможностей комплекса современных УЗ-технологий при динамическом мониторинге для объективной оценки эффективности проводимой лекарственной терапии.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели были проанализированы данные комплексного клиничко-ультразвукового и морфологического обследования больных ($n = 86$), составивших 2 группы: женщины с местно-распространенным РШМ (IIb–IIIb стадии; $n = 58$), и с РЯ (IIa–IV стадии; $n = 28$). Исследования проводились в РНЦРР Росмедтехнологий в период с 2006 по 2008 г. В группе больных РШМ средний возраст составил 51,2 года.

Гистологические варианты: плоскоклеточный рак – 86,2% ($n = 50$); аденокарцинома – 10,3% ($n = 6$); железисто-плоскоклеточный рак – 3,5% ($n = 2$). В группе больных РЯ средний возраст составил 57,5 года.

Гистологические варианты: серозная аденокарцинома – 75% ($n = 21$); муцинозная – 18% ($n = 5$); эндометриодная – 2% ($n = 2$).

Выявлен РШМ – IIb T2bN0M0 ($n = 18$; 31%); IIIa T3aN0M0 ($n = 2$; 3,5%); IIIb ст. ($n = 38$; 65,5%); T2bN1M0 ($n = 18$; 31%), T3aN1M0 ($n = 2$; 3,5%),

T3bN0M0 ($n = 10$; 17,2%) и T3bN1M0 ($n = 8$; 13,8%) (табл. 1).

В группе больных РЯ – IIIc ст. ($n = 17$; 60,7%), IV ст. ($n = 5$; 17,9%), IIIa ($n = 1$; 3,6%), IIb ст. ($n = 1$; 3,6%), IIc ст. ($n = 3$; 10,6%), Ic ($n = 1$; 3,6%) (табл. 2).

Всем пациенткам в исследуемых группах на первом этапе комплексного лечения проводилась НПХТ по схеме «таксаны + платина» (ТР). Морфологическая верификация диагноза произведена в 100% случаев. Хирургическое лечение было проведено 90% больным РШМ ($n = 52$) и 89% ($n = 25$) больным РЯ.

УЗИ выполнялись на цифровом аппарате Voluson 800 Pro с трансвагинальным конвексным датчиком с частотой 8 МГц и возможностью сбора информации в автоматическом режиме.

Во всех случаях в процессе УЗ-мониторинга оценивались линейные размеры и объем контрольных очагов до начала специального лечения и после каждого курса НПХТ. Для оценки характера и интенсивности васкуляризации опухолевого очага использовались методики УЗ-ангиографии с трехмерной реконструкцией сосудов, изображение которых было получено в режиме энергетического доплеровского картирования. Так же проводилась динамическая оценка гемодинамических показателей внутриопухолевого кровотока и кровотока в маточных и яичниковых артериях, до начала лечения и через 3 нед после каждого курса НПХТ.

Кроме того, УЗИ-диагностика дополнялась оценкой показателей онкомаркеров на каждом этапе специального лечения: серологического опухолевого маркера SCC у больных РШМ и СА-125 в группе больных РЯ.

У всех пациенток, подвергшихся на 2-м этапе хирургическому лечению, исследовалась степень терапевтического лекарственного патоморфоза (ЛП) при иммуногистохимическом анализе послеоперационного материала (опухоли).

Таблица 1. Распределение по стадиям заболевания больных РШМ

IIb стадия T2bN0M0	IIIa стадия T3aN0M0	IIIb стадия				Всего
		T2bN1M0	T3aN1M0	T3bN0M0	T3bN1M0	
18	2	18	2	10	8	$n = 58$
31%	3,5%	31%	3,5%	17,2%	13,8%	100%

Таблица 2. Распределение по стадиям заболевания больных РЯ

Ic	IIc	IIb	IIIa	IIIc	IV	Всего
1	3	1	1	17	5	$n = 28$
3,6%	10,6%	3,6%	3,6%	60,7%	17,9%	100%

Результаты и обсуждение

В результате комплексного УЗ-обследования больных РШМ были получены следующие данные. Первичный объем опухоли шейки матки при IIb стадии составил 49 см^3 , при III стадии – 67 см^3 . По данным УЗ-мониторинга, после 1-го курса НПХТ в группе пациенток с IIb стадией РШМ объем шейки матки в среднем снизился на 30,2% и составил $35,8 \text{ см}^3$, после 2-го курса – на $19,2 \pm 3,8\%$ и составил $31,8 \text{ см}^3$.

В группе пациенток с IIIa–b стадией после 1-го курса объем шейки матки уменьшился на 38,9% ($39,3 \pm 4,1 \text{ см}^3$), после 2-го курса НПХТ – на 19,2% (до $29,1 \pm 3,7 \text{ см}^3$) (табл. 3).

Из представленных данных видно, что наибольшее снижение объема шейки матки происходило после 1-го курса ПХТ и достигало 30,2–38,9%. После 2-го курса уменьшение объема было не столь значительным (19,2–19,5%).

В целом после 2 курсов ПХТ удается уменьшить объем первичной опухоли на 41% (II ст.) и на 52% (I ст.), что свидетельствует о достаточно высокой чувствительности опухоли к данному виду терапии. Полный регресс опухоли, а также прогрессирование заболевания после 2-х курсов НПХТ не отмечены ни в одном случае.

При анализе данных, полученных при УЗИ в группе больных РЯ, установлено: первичный объем опухоли составил $402 \pm 20 \text{ см}^3$, после 1-го курса объем опухоли уменьшился на 40,05%, составив 241 см^3 , а после 2-го курса – на 66,4% (81 см^3) (табл. 4).

В целом после 2-х курсов НПХТ объем первичной опухоли уменьшился на 79%. Динамика изменения объема яичников до и после 2 курсов ПХТ представлена на рис. 1.

Только у 14% пациенток ($n = 4$) выявлена отрицательная динамика в виде увеличения объема опухоли яичников, у 10,7% пациенток ($n = 3$) объемы опухолевых очагов не изменились.

Таблица 3. Динамика снижения объема опухоли на фоне НПХТ при РШМ

Стадия РШМ	Процент снижения объема опухоли		
	После 1-го курса НПХТ	После 2-го курса НПХТ	После 2-х курсов НПХТ
IIb	30,2	19,5	41,7
IIIa–b	38,9	19,2	52,5

Таблица 4. Динамика снижения объема опухоли на фоне НПХТ при РЯ

Процент снижения объема опухоли		
После 1-го курса НПХТ	После 2-го курса НПХТ	В целом после 2-х курсов НПХТ
40,05	66	79

У больных РШМ ($n = 34$) и РЯ ($n = 28$) был оценен характер кровотока по данным экспериментально-диагностического комплекса. Получены следующие данные: при II ст. РШМ после 1-го курса ПХТ в 14 (70%) наблюдениях отмечено уменьшение количества цветовых локусов и изменение характера кровотока – достоверное снижение скоростей кровотока и увеличение индексов резистентности в локусах.

После 2-го курса НПХТ в 10 (50%) случаях была отмечена положительная динамика. Динамика внутриопухолевого кровотока при РШМ представлена на рис. 2.

В группе пациенток с III стадией заболевания ($n = 14$) после 1-го курса НПХТ в 6 (42%) случаях зарегистрировано уменьшение количества цветовых локусов и трансформация характера кровотока в виде увеличения индекса резистентности и уменьшения скорости кровотока; после 2-го курса НПХТ лишь

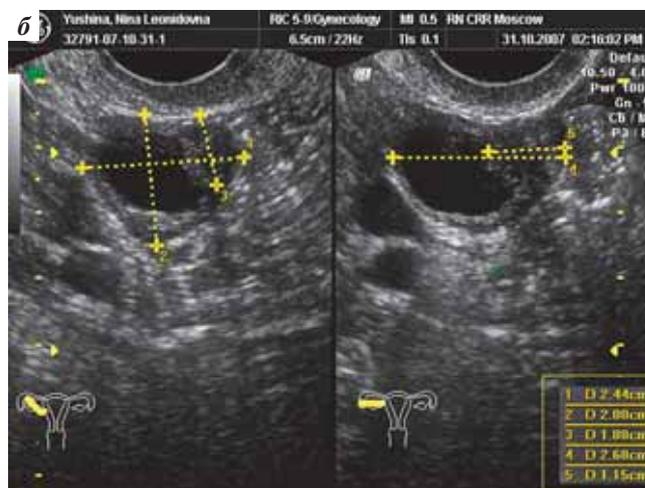
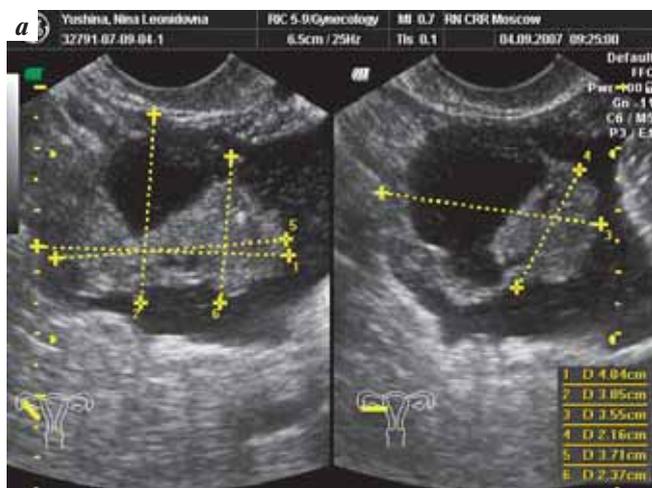


Рис. 1. Изменения объема яичников: а – до лечения; б – после лечения

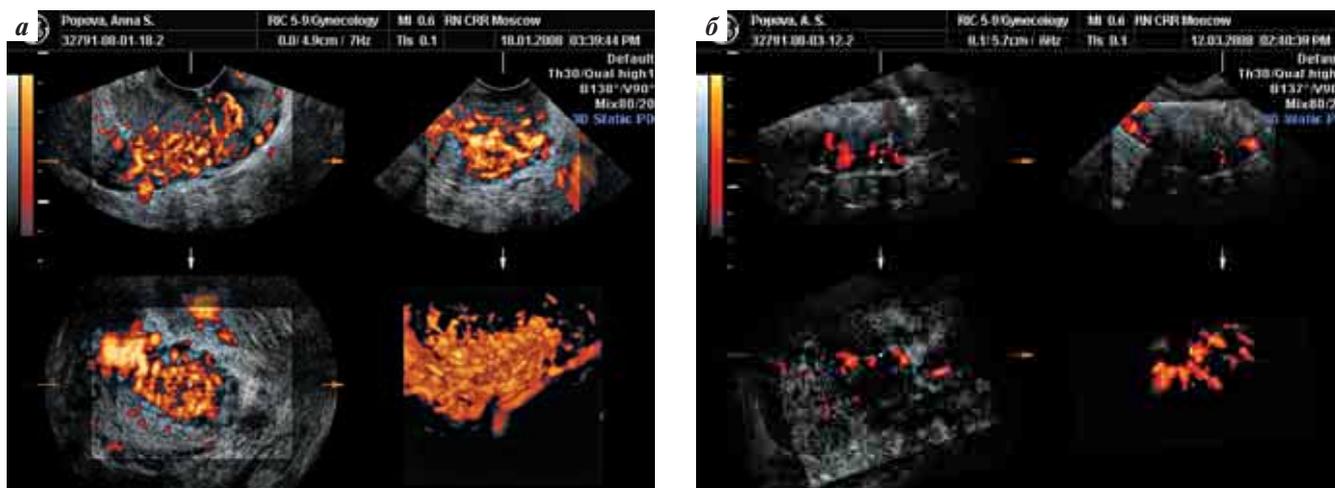


Рис. 2. Внутриопухольный кровоток при РШМ: а – до лечения; б – после лечения

у 4 (28%) пациенток наблюдалась дальнейшая положительная динамика.

При использовании режима энергетического доплеровского картирования у больных РЯ было выявлено существенное снижение количества внутриопухольных сосудов, повышение индексов резистентности и снижение скорости кровотока в 43% (12 наблюдений) уже после 1-го курса НПХТ.

После 2-го курса НПХТ выраженная положительная динамика отмечена в 67,8% случаев ($n = 19$). У 14% ($n = 4$) пациенток наблюдалась отрицательная динамика после 1-го курса ПХТ и у 2 (7%) – после 2-го курса.

Таким образом, после 2 курсов ПХТ у 42,8% ($n = 12$) пациенток было достоверное повышение индекса резистентности и снижение максимальной систолической скорости на 40% и 37% соответственно (изменение показателей опухолевого кровотока);

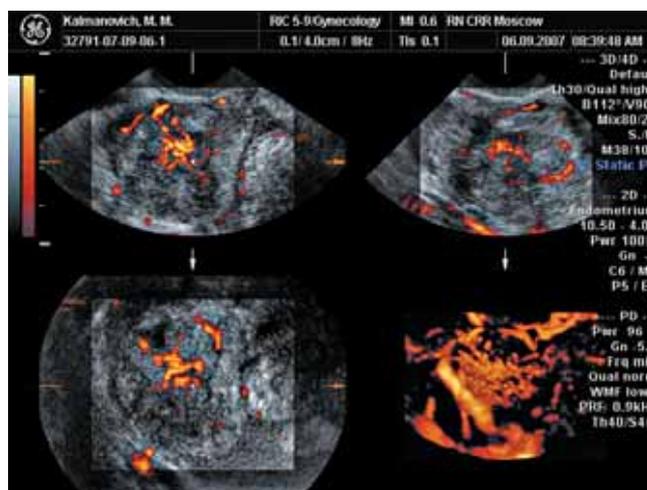


Рис. 3. Динамика внутриопухольного кровотока при РЯ 2 курсов ПХТ: а – до лечения; б – после лечения

Таблица 5. Кинетические показатели внутриопухольного кровотока на фоне ПХТ в группе больных РШМ

Скоростные показатели внутриопухольного кровотока	До лечения	После лечения
RI (индекс резистентности)	$0,48 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,07$
PS (скорость кровотока) см/с	$12,6 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,7$

Таблица 6. Кинетические показатели внутриопухольного кровотока на фоне ПХТ в группе больных РЯ

Скоростные показатели внутриопухольного кровотока	До лечения	После лечения
RI (индекс резистентности)	$0,5 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,09$
PS (скорость кровотока) см/с	$14,4 \pm 1,1$	$8,9 \pm 1,4$

у 25% пациенток ($n = 7$) недостоверная положительная динамика; у 14% ($n = 4$) показатели не изменились; у 7% ($n = 2$) отмечалась отрицательная динамика.

Динамика внутриопухольного кровотока при РЯ до и после 2 курсов ПХТ представлена на рис. 3.

При оценке скоростных показателей кровотока в сосудах матки у больных РШМ отмечено снижение максимальной систолической скорости (МСС) и увеличение индекса резистентности в восходящей и нисходящей маточных артериях после 2-х курсов НПХТ ($p < 0,05$). В сосудах шейки матки снижение МСС отмечено лишь после 1-го курса НПХТ. Достоверным является увеличение индекса резистентности в восходящей маточной артерии и в сосудах шейки матки после 2 курсов НПХТ (табл. 5).

У больных РЯ также наблюдалось снижение скорости кровотока, увеличение индексов резистентности отмечалось в яичниковых артериях и маточных артериях после 2-го курса НПХТ (табл. 6).

Первичный уровень онкомаркера у больных с плоскоклеточным вариантом РШМ при II стадии был повышен в 62,5% наблюдений, при III стадии – в 93,7% наблюдений. При аденокарциноме шейки матки ($n = 8$) уровень онкомаркера был в пределах нормы.

Уровень онкомаркера СА-125 оценивался у всех пациенток РЯ. Первичный показатель онкомаркера СА-125 был повышен у всех пациенток и составил $531 \pm 14,6$ Ед/мл: после 1-го курса он составил $213 \pm 11,9$ Ед/мл, после 2-го курса – $117 \pm 9,2$ Ед/мл. После 2 курсов нормализация онкомаркера СА-125 выявлена у 32% пациенток ($n = 9$), отрицательная динамика выявлена у 25% ($n = 7$).

ЛП оценен у 89,7% больных РШМ ($n = 52$), которым на 2-м этапе проведено хирургическое лечение. ЛП разной степени выраженности отмечен у 76,9% пациенток ($n = 40$). ЛП в лимфатических узлах определялся у 84,6% ($n = 22$).

Для клинической оценки эффективности и определения факторов, определяющих чувствительность опухоли к химиотерапии нами выделены 3 подгруппы пациенток после 2 курсов: 1) ЛП III–IV ст. – 30,8% пациенток ($n = 16$); 2) ЛП I–II ст. – 46,1% пациенток ($n = 24$); 3) ЛП отсутствовал у 23,1% ($n = 12$).

Сопоставив выраженность ЛП, степень дифференцировки опухоли и динамику уменьшения объема шейки матки (% уменьшения), нами выявлена следующая зависимость. В подгруппе пациенток с отсутствием ЛП в 50% наблюдений диагностированы опухоли с низкой дифференцировкой. В подгруппе пациенток с выраженным ЛП (III–IV ст.) процент снижения объема шейки матки составил после 1-го курса ПХТ 46,2%, после 2 курсов ПХТ – 56,3%. В подгруппе больных с отсутствием ЛП процент снижения объема шейки матки после 1-го курса – 31,4% и после 2 курсов – 33,2%. Процент снижения достоверно различался ($p < 0,01$). Эти данные позволяют обозначить демаркационную линию (30–33%), позволяющую прогнозировать эффективность НПХТ. Нормализация онкомаркера в 75% наблюдений свидетельствует об эффективности НПХТ.

Нами был оценен ЛП у больных РЯ ($n = 25$): ЛП III–IV ст. выявлен у 40% пациенток ($n = 10$); ЛП I–II ст. выявлен у 36% пациенток ($n = 9$); отсутствовал – у 24% ($n = 6$).

При оценке группы пациенток с выраженным ЛП нами было получены следующие данные: снижение объема опухоли яичников после 2 курсов у пациенток этой группы составило от 75 до 82%, определялось достоверное снижение скорости кровотока и увеличение индексов резистентности в процессе проведения НПХТ и снижение или нормализация онкомаркера СА-125.

Прямой зависимости от морфологической структуры опухоли нами получено не было. В группе пациенток с отсутствием ЛП объемы опухоли яичников не изменились в 3 случаях: в 2 – отрицательная динамика, у 1 пациентки уменьшение объема составило $\leq 25\%$. Показатели скорости кровотока и индекса резистентности не изменились у 4 пациенток, а у 2 выявлена отрицательная динамика, характеризующаяся увеличением скорости кровотока и снижением индекса резистентности в локусах.

Как известно, способность индуцировать и поддерживать ангиогенез является важнейшим этапом развития опухоли, вне зависимости от ее гистологической структуры. Изучение механизмов этого процесса формирует патогенетически обоснованный подход к выбору лекарственной, в том числе антиангиогенной терапии. Подобная методология поможет преодолеть такие отрицательные факторы, как низкая проницаемость опухолевой ткани для химиопрепаратов, а также возникновение лекарственной резистентности. Диагностика и последующий мониторинг состояния опухоли с учетом особенностей сосудистой сети и изменений показателей кровотока несомненно дают возможность выработать наиболее адекватное и полное представление об эффективности ПХТ на всех этапах лечения.

Выводы

При проведении морфо-УЗ-параллелей выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью ЛП и объемом опухолевого очага, снижением интенсивности васкуляризации и скоростных показателей кровотока, что позволяет использовать современные УЗ-технологии, как метод объективной оценки при динамическом мониторинге в процессе комплексного лечения.

Критериями, определяющими высокую чувствительность РЯ и РШМ к ПХТ являются:

1) уменьшение объема опухоли шейки матки после 1-го курса НПХТ $\geq 46\%$ и после 2 курсов НПХТ $> 50\%$, при РЯ $\geq 75\%$ после 2 курсов НПХТ;

2) снижение МСС и индекса резистентности в маточных, яичниковых, внутриопухолевых сосудах и артериях шейки матки после 2 курсов ПХТ.

Таким образом, критериями оценки эффективности НПХТ при РШМ и РЯ должны быть методы современной УЗ-сонографии, включая традиционный В-режим, трехмерную эхографию, цветовое, энергетическое доплеровское картирование, спектральную доплерографию, трехмерную УЗ-ангиографию и исследование онкомаркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. М., 2002. С. 281.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрава Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 г. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2008. 184 с.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. С. 260.
4. Тюляндин С.А. Лечение больных распространенным раком яичников. Материалы V ежегодной Российской онкологической конференции. М., 2001. С. 18–20.
5. Benedetti-Panici P., Greggy S., Colombo A. et al. Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:179–88.
6. Benedetti-Panici P.L., Zullo M.A. Muzii L. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2003;24(6):467–70.
7. Stewart L.A., Tierney J.F. Neoadjuvant chemotherapy and surgery versus standard radiotherapy for locally advanced cervix cancer: a meta-analysis using individual patient data from randomized controlled trials. Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting; 2002. Orlando. Florida. Abstract 825.
8. Vasey P. On behalf of the Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: docetaxel-carboplatin (DC) vs. paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting. 2002. Orlando. Florida. Abstract 804.
9. Гусейнов К.Д. Оценка эффективности использования лекарственной терапии в комбинированном лечении больных раком шейки матки Ib2-III стадий. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. С. 116.
10. Минько Б.А., Михайлова Е.А., Ушакова Г.А. и др. Значение ультразвукового исследования в оценке эффективности химиолучевого лечения рака шейки матки. Невский радиологический форум, 2005. С. 11–2.
11. Greco P., Cormio G., Vimercati A. et al. Transvaginal color Doppler ultrasound for monitoring the response to neoadjuvant chemotherapy in advanced cervical cancer 1997;76:169–72.

Иммуногистохимические факторы в прогнозе местно-распространенного рака шейки матки

О.Н. Чуруксаева¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, О.В. Савенкова¹, В.В. Недосеков²

¹ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск;

²ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск

Контакты: Ольга Николаевна Чуруксаева ChuruksaevaON@sibnet.ru

В обзорной статье рассмотрены основные иммуногистохимические показатели, отражающие апоптотическую, пролиферативную активность, участвующие в ангиогенезе и определяющие биологическое поведение опухоли, поскольку до сих пор результаты лечения местно-распространенного рака шейки матки (МР РШМ) остаются неудовлетворительными. У половины больных в течение 2 лет после проведенного лечения диагностируются рецидивы заболевания. В то же время многие вопросы, касающиеся роли различных показателей опухолевого роста как прогностических факторов при МР РШМ, остаются спорными. В связи с этим изучение гистологических и молекулярно-биологических особенностей опухоли, их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения является актуальным. Комплексное исследование биологических маркеров при МР РШМ позволит понять пролиферативный статус опухоли, предопределить прогноз заболевания и индивидуализировать тактику лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммуногистохимические показатели, прогностические факторы

Immunohistochemical parameters in prognosis of the locally advanced cervical cancer

O.N. Churuksaeva¹, L.A. Kolomiyets^{1,2}, O.V. Savenkova¹, V.V. Nedosekov²

¹Cancer Research Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk;

²Siberian state medical university, Tomsk

This review estimates immunohistochemical parameters reflecting apoptotic, proliferative activities, participating in angiogenesis and defining biological behavior of the tumor because treatment outcomes of locally advanced cervical cancer remain poor. Disease recurrences occur within the first two years after treatment in half of the patients. At the same time, many issues concerning the role of various indices of tumor growth as prognostic factors are controversial. Therefore, the study of histological patterns and molecular-biological characteristics of the tumor and their influence on short- and long-term treatment results are of great importance. The study of biological markers for locally advanced cervical cancer will allow physicians to understand tumor status, to predict the disease and to individualize treatment plan.

Key words: cervical cancer, immunohistochemical parameters, prognostic factors

Анализ литературы показал, что многие вопросы, посвященные проблеме рака шейки матки (РШМ), остаются малоизученными и спорными. Учитывая, что от прогрессирования основного заболевания в течение первых 5 лет погибают от 30 до 45 % больных местно-распространенным (МР) РШМ, поиск надежных прогностических критериев является значимым [1, 2]. Прогностическая значимость стадии заболевания, объема первичной опухоли, наличие параметральной инвазии доказана и признана давно [3, 4]. В то же время биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания [5]. Прогностические факторы при онкологическом заболевании часто являются более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект. В настоящее время активно изучаются иммуногистохимические (ИГХ) показатели как прогностические критерии эффективности лечения и течения РШМ [6, 7]. К таким многочисленным ИГХ-маркерам относятся маркеры, отражающие активацию онкогенов и генов-супрессоров,

апоптотическую и пролиферативную активность [8]. Особую роль в канцерогенезе играют дефекты генов, контролирующих повреждения ДНК и клеточную пролиферацию.

Регулятор апоптоза Bcl-2

В регуляции апоптоза важную роль играет белок Bcl-2. Известно, что этот белок ингибирует р53 зависимый и независимый апоптоз в клетках с поврежденной ДНК. Данные относительно уровня экспрессии белка Bcl-2 и возможностей его использования в качестве прогностического фактора у больных МР РШМ достаточно противоречивы [9]. В работе И.И. Антонеевой и соавт. (2012) показано резкое и значимое усиление экспрессии при локализованных формах РШМ по сравнению с начальными стадиями (66,67 % против 33,3 %) и последующее снижение экспрессии при МР-процессе до 33,3 % [10]. Аналогичные результаты, свидетельствующие о достоверном увеличении экспрессии гена Bcl-2 у пациенток с инвазивным РШМ в сравнении с пациентками с дисплазиями шейки матки, получены

Ю.Н. Пономаревой (2004). Автор считает, что минимальная экспрессия *Bcl-2* у пациенток с диспластическими процессами свидетельствует о возможной регуляции апоптоза атипичных клеток другими факторами. В то же время прогрессирование РШМ, вероятно, обусловлено увеличением продукции гена *Bcl-2* [11]. В работе К. Кокава et al. (1999) в материале инвазивной плоскоклеточной и инвазивной эндоцервикальной карциномы, напротив, белок *Bcl-2* выявлен не был [12].

Опухолевый супрессор p53

Ген-супрессор *p53* кодирует ядерный белок p53, модулирующий экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоз [9, 13]. Белок p53, являясь продуктом гена-супрессора опухоли TP53, экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Активация состоит в приобретении способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, которые содержат в регуляторной области нуклеотидную последовательность, которая называется p53-response element (участок ДНК, с которым связывается белок p53). Таким образом, p53 – фактор, который запускает транскрипцию группы генов и который активируется при накоплении повреждений ДНК. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза [14]. Нарушения механизма развития апоптоза могут наступать тогда, когда ключевой ген этого процесса *p53* теряет свою функцию. Это может наступить в результате мутации гена *p53* с образованием мутантного онкопротеина – *mut-p53*, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады *p53* другими протеинами, к которым, в первую очередь, относится *Bcl-2* [15]. Увеличение экспрессии мутированного p53 в опухоли сопровождается его большей агрессивностью, поскольку уменьшается количество опухолевых клеток, подвергающихся апоптозу [16, 17]. В работе Ю.Н. Пономаревой (2011) обнаружено, что онкопротеин *mut-p53* определялся в $21,3 \pm 4,2\%$ случаев цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и превышал 10,0% окрашенных клеток, в контрольных образцах шейки матки *mut-p53* не обнаружено. При РШМ частота определения *mut-p53* составила $54,2 \pm 5,1\%$ с уровнем его экспрессии от 10 до 60%. Анализ клинического течения показал, что гиперэкспрессия *p53mut* ассоциировалась с неблагоприятным течением CIN и РШМ. Уровень экспрессии *mut-p53*, превышающий 9,9% позитивных клеток при CIN и 30,6% – при РШМ, превалировал в группе плохого прогноза ($p < 0,001$ и $p = 0,034$ соответственно) [18]. Частота накопления *mut-p53* увеличивается с ростом злокачественности опухолей, в то время как

при доброкачественных опухолях накопления *mut-p53* не встречается, а в злокачественных опухолях частота накопления увеличивается до 46% [19, 20].

В норме апоптоз наряду с участием в органогенезе, формообразовании и поддержании постоянства клеточного состава служит для удаления клеток, претерпевших неопластическую трансформацию либо имеющих генетические или иные нарушения, способные привести к развитию рака. Известны патологические состояния, при которых механизм запрограммированной гибели клеток оказывается заблокированным, что приводит к бурной пролиферации раковых клеток, не сдерживаемой конкурирующим процессом апоптоза [21]. В частности, это относится к развитию предопухолевых процессов и РШМ, в которых ведущую роль играет папилломавирусная инфекция (ВПЧ). В настоящее время установлена отчетливая корреляция между носительством генитальных ВПЧ, иммортализацией ими кератиноцитов человека, протеолитической дестабилизацией p53 и ассоциацией определенных типов (16-й и 18-й типы) ВПЧ с опухолями человека. Онкобелок E6 высокоонкогенных типов ВПЧ классифицируется как белок высокого риска (*high risk E6 proteins*), взаимодействует с антионкобелком p53 и образует с ним устойчивый комплекс. Это приводит к быстрой протеолитической деградации p53 в убиквитин-зависимом пути протеолиза. В противоположность белкам высокого риска, белки E6 низкого риска ВПЧ 6-го и 11-го типов неспособны к образованию комплексов с p53 инфицированных клеток, что согласуется с отсутствием у этих типов ВПЧ онкогенных потенциалов [22]. Кроме деградации p53 в результате взаимодействия p53 с белком E6 ВПЧ, E6 ингибирует такие функции дикого типа p53, как транскрипционная активация и транскрипционная репрессия, т. е. конкурирует с теми функциями, которые являются определяющими для супрессии опухолевого роста. E6 также способен увеличивать уровень мутагенеза и генетической нестабильности [23]. В работе китайских ученых мутации p53 выявлены лишь в 2,9% случаев ВПЧ-позитивных больных, что позволило сделать заключение о том, что мутации гена p53 для РШМ нетипичны [24]. Эти результаты согласуются с данными других авторов, доказывающих, что ВПЧ-положительные больные с отсутствием мутаций в гене p53 имеют лучший прогноз, чем ВПЧ-отрицательные пациенты с наличием мутаций в гене p53 [25]. Таким образом, можно предполагать, что экспрессия белка E6 ВПЧ высокого риска оказывает на p53 такое же воздействие, что и соматические мутации, т. е. приводит к потере p53-регулируемой транскрипции и ингибированию нормального клеточного ответа на повреждения ДНК [23]. Другим трансформирующим геном ВПЧ является E7. Онкобелки E7 не обладают ферментативными функциями. Вирусные белки этого класса

являются посредниками в нарушении контроля клеточного роста, обрывая цепь физиологических сигналов клетки. Онкобелок E7 связывается с белком ретинобластомы (белок RB), что приводит к выделению транскрипционного фактора E2F, который действует на промоторные элементы множества клеточных генов, экспрессия которых специфична для S-фазы клеточного деления. Экспрессия белка E7, как и белка E6, играет ключевую роль в репликации ВПЧ [22]. Апоптоз под действием E7 может проявляться как по p53-зависимому, так и по p53-независимому пути [23]. Имеются данные о том, что p53-зависимый апоптоз при ВПЧ-инфекции играет важную роль в резистентности опухоли к лучевой терапии (ЛТ) [26].

Регулятор клеточного деления c-тус

В тесном взаимодействии с p53 находится c-тус, являющийся центральным регулятором клеточного деления. Ген содержит участок, который построен из 3 экзонов, 2 промоторных и 2 транскрипционных частей. Кроме того, транскрипция онкогенов увеличивается после отдыха клеток при входе в G1-фазу. Этот онкоген играет роль в апоптозе клетки посредством связывания с MAX, P53, BAX и BCLX. Онкоген c-тус является доминирующим в активации РШМ. Большинство исследований предполагает активацию c-тус в 32–34% случаев при РШМ. Усиление может коснуться увеличения размеров опухоли и увеличения размеров лимфатических узлов (ЛУ), а также может быть фактором риска или фактором прогноза, особенно при рецидиве опухоли [27]. Амплификация генов c-тус наблюдается в опухолях на поздних стадиях. Данные о прогностическом значении c-тус при цервикальном раке противоречивы. Ряд авторов указывают на взаимосвязь c-тус с высокой пролиферативной активностью новообразований, низкой степенью дифференцировки, более короткой продолжительностью жизни пациентов [28]. Некоторые исследователи обнаружили связь высокой экспрессии c-тус с неблагоприятным прогнозом [29], а другие этого не подтвердили [30, 31]. Результаты работы Н.А. Гаспарян (2007), изучавшей экспрессию ряда онкогенов как возможных маркеров прогнозирования эффективности ЛТ у больных РШМ, свидетельствуют об отсутствии предсказательной значимости c-тус для больных РШМ, подвергшихся лучевому лечению [32].

В ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» (Санкт-Петербург) было проведено исследование онкобелков p53, HER2 и c-тус при плоскоклеточном РШМ II–III стадии у больных до лечения и в процессе ЛТ ($n = 80$). Выявлено, что экспрессия p53 отмечалась в 30% опухолей до начала лечения и в 49% – в процессе ЛТ. Выявлена корреляция между экспрессией p53 до начала лечения и показателями общей и безрецидивной выживаемо-

сти: при высокой экспрессии 5-летняя выживаемость составила 53%, при отсутствии ее или низкой экспрессии – 67% ($p = 0,03$). Двадцатимесячная безрецидивная выживаемость при экспрессии p53 составила 65%, а при ее отсутствии – 81% ($p = 0,01$). Экспрессия HER2 была обнаружена только в 2,5%, что может свидетельствовать о его незначительной роли в патогенезе РШМ. Корреляции между экспрессией c-тус и отдаленными результатами лечения не выявлено. Таким образом, сверхэкспрессия p53 может рассматриваться в качестве предсказательного фактора при лучевом лечении РШМ, а уровень экспрессии c-тус для предсказания эффективности лечения незначим [3].

Таким образом, продукты онкогенов (c-тус и p53) могут рассматриваться в качестве биомаркеров течения заболевания и эффективности проводимого лечения. Противоречивые результаты исследований делают актуальным изучение данных онкобелков.

Пролиферативный индекс Ki-67

Одним из наиболее изученных показателей агрессивности опухолевого роста является клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и индекса Ki-67. Антиген Ki-67 экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла, и в соответствии с этим отражает пролиферативный пул опухоли. Пролиферативный индекс Ki-67 рассматривается как независимый прогностический показатель возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, предсказательный фактор для определения чувствительности к химиотерапии (ХТ) и ЛТ [33].

В мировой литературе нет единого мнения о влиянии пролиферативной активности опухолей на их радиочувствительность. Ряд авторов указывают на отсутствие зависимости пролиферативной активности и ответа на ЛТ у больных РШМ [34]. Другие авторы доказывают зависимость эффекта химиолучевой терапии (ХЛТ) при РШМ от пролиферативной активности опухоли. По данным S. Sahebali et al. (2003), лучшие результаты лечения были достигнуты у больных РШМ с изначально высоким индексом пролиферации в сравнении с больными с более низкими показателями Ki-67 [35]. Результаты этого исследования разнятся с данными, полученными другими учеными. В.Л. Винокуров и соавт. (2008) сообщают, что уровень пролиферативной активности плоскоклеточного РШМ предопределяет отдаленные результаты его лучевого лечения: при индексе Ki-67 ниже медианы ($Ki-67 < 50\%$) 5-летняя выживаемость равна 77%, а средняя продолжительность жизни составляет 80 мес; при показателе Ki-67 выше медианы ($Ki-67 > 50\%$) 5-летняя выживаемость понижается до 47%, а длительность жизни уменьшается до 47 мес ($p = 0,002$) [36]. В работе М.Е. Кузнецовой и соавт. (2007) было пока-

зано влияние уровня индекса пролиферации Ki-67 на непосредственный эффект ЛТ у больных РШМ. Так, у пациенток, у которых по завершении ЛТ было констатировано клиническое излечение, Ki-67 в процессе лечения снизился в 2 раза (с $42,3 \pm 3,5\%$ до $20,5 \pm 3,7\%$). У больных РШМ с отсутствием эффекта или с незначительным клиническим улучшением после завершения лечения отмечалось незначительное снижение пролиферативной активности опухоли (с $66,2 \pm 8,1\%$ до начала лечения до $57 \pm 7\%$ в процессе его) [37]. В настоящее время нет единого мнения о влиянии Ki-67 на радиочувствительность опухолей шейки матки, о критическом прогностическом уровне пролиферативной активности РШМ и ее связи с клинико-морфологическими факторами прогноза течения и исхода заболевания [38]. Все вышеизложенное требует дальнейших исследований в этом направлении. В связи с тем, что после лучевого лечения в течение 5 лет погибают от 30 до 45% больных, прогнозирование результатов сочетанной ЛТ представляет важную практическую задачу [39]. Одним из маркеров при РШМ, предсказывающих течение заболевания, ответ на лечение и чувствительность опухоли к ХТ и ЛТ, может быть p16INK4a.

Ингибитор циклинзависимых киназ p16INK4a

Белок p16INK4a представляет собой ингибитор циклинзависимых киназ. Ген *INK4a*, кодирующий данный белок, относится к числу супрессоров опухолевого роста. По частоте нарушений в опухолях различных локализаций ген *INK4a* занимает 2-е место после гена-супрессора *p53*. Причины повышенной экспрессии p16INK4a до конца не выявлены [40]. Активность p16INK4a повышается при экспрессии ряда вирусных или клеточных онкогенов. Такой эффект обусловлен присутствием в гене *INK4a* респонсивных элементов для транскрипционного фактора E2F, активируемого многими онкогенами. Нормальное функционирование продуктов гена *INK4a* эффективно предотвращает дальнейшее размножение клеток, в которых произошла активация какого-либо из представителей большой группы онкогенов [13]. Различными исследователями было выявлено многократное увеличение содержания этого белка в клетках карцином и дисплазий шейки матки по сравнению с его экспрессией в нормальных клетках цервикального эпителия [41]. Если в других опухолях экспрессия p16INK4a подавлена за счет гиперметилирования, точечных мутаций и потери гетерозиготности (ЛОН), то опухоли шейки матки представляют в этом плане особый интерес, что обусловлено наличием ВПЧ как этиологического фактора развития РШМ. Ген *E7* ВПЧ взаимодействует с RB и инактивирует его [42]. Появление клеток, экспрессирующих белок p16INK4a, наблюдается уже на ранних стадиях опухолевого процесса

и при раке *in situ* виден четкий сдвиг в сторону фокального и диффузного окрашивания, которое является преобладающим в инвазивных карциномах. В нормальных клетках эпителия шейки матки окрашивание отсутствует [43].

В работе Н.Л. Чазовой и соавт. (2007) изучалась экспрессия белка-ингибитора циклинзависимых киназ p16INK4a у 25 больных РШМ в качестве возможного прогностического фактора. В случае отсутствия эффекта от неoadъювантной ХТ или химиолучевой терапии (ХЛТ) экспрессия белка не изменялась. При высокой степени патоморфоза резко снижалась интенсивность окрашивания опухолевых клеток, исчезала в клетках с усиленной кератинизацией и с наиболее выраженными дистрофическими изменениями [44]. В работе Н.А. Швеца (2008) показана высокая экспрессия онкобелков p16, COX-2 и PTEN у больных МР РШМ в 95,2%, 69,2% и 84,6% случаев соответственно. Повышение экспрессии онкобелков p53, p16, COX-2 и PTEN после неoadъювантной терапии (ЛТ, ХТ, ХЛТ) выявляется в 23–55% при продолженном росте опухоли и служит неблагоприятным прогностическим фактором [45].

Таким образом, изучение экспрессии p16INK4a у больных МР РШМ, его динамика на фоне проводимого лечения (ЛТ, ХЛТ), выявление различий в его экспрессии у ВПЧ-инфицированных и вирус-негативных больных представляет научный интерес в плане прогнозирования течения заболевания и получения новых сведений об индивидуальных особенностях опухолей шейки матки.

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR

EGFR является трансмембранным гликопротеином, локализующимся на хромосоме 7p12. EGFR функционирует через димеризацию, активируя тирозинкиназу, участвуя в регуляции нормальной и неопластической клеточной пролиферации. Семейство рецепторов EGFR состоит из 4 членов: EGFR/ErB1/HER1, ErbB2/Neu/HER2, ErB3/HER3 и ErB4/HER4. В нормальных физиологических условиях активация HER-рецепторов контролируется временной невысокой экспрессией их лигандов. Основными лигандами для EGFR являются EGF и трансформирующий α -фактор роста (TGF- α). Фосфорилирование рецептора при его связывании с лигандами и активации приводит к запуску различных сигнальных путей, которые запускают деление, выживаемость, подвижность, инвазию и метастазирование клеток [46]. При трансформации клеток происходит усиление синтеза этих белков и увеличение количества рецепторов на поверхности клеток (гиперэкспрессия). EGFR присутствует во многих нормальных тканях и выраженная экспрессия наблюдается в солидных опухолях, включая РШМ [47]. Экспериментальные исследования позволили выявить, что

активация EGFR играет важную роль в активации пролиферации опухолевых клеток, стимуляции ангиогенеза, метастазирования и резистентности к ХТ и ЛТ, а также ингибировании апоптоза [48]. Роль EGFR как прогностического маркера при РШМ окончательно не определена. Экспрессия EGFR не связана с такими признаками, как возраст больной, статус ECOG, гистологический тип и размер опухоли, стадия процесса, наличие метастазов в регионарные ЛУ. Вместе с тем показано, что EGFR-позитивные опухоли статистически достоверно ассоциируются с высокой частотой рецидивов в малом тазу и обладают резистентностью к ЛТ, а также низкой чувствительностью к цисплатину. Из 112 исследованных биопсий больных РШМ Ib–IV стадии у 32 (28%) выявлен отрицательный EGFR, у 80 (71%) – положительный [49]. Экспрессия EGFR в некоторых исследованиях служила фактором неблагоприятного прогноза для больных РШМ, получивших ЛТ [50]. В то же время другие исследователи имеют противоположные данные [51]. Таким образом, определение роли EGFR при МР РШМ требует дальнейшего изучения.

Эндотелиальный фактор роста сосудов VEGF

В настоящее время принято считать, что среди различных ростовых факторов ключевую роль в ангиогенезе опухолей играет ростовой фактор эндотелия сосудов – VEGF, мощный митоген клеток эндотелия сосудов [52]. VEGF относится к цитокинам и играет центральную роль в ангиогенезе, продуцируется опухолевыми клетками и вызывает образование новых сосудов. VEGF вызывает миграцию клеток эндотелия, их инвазию в коллагеновый гель и повышает проницаемость сосудов. Повышенная экспрессия этого ростового фактора обнаруживается в большинстве солидных опухолей. VEGF в связанной форме может находиться в цитоплазме нормальных клеток. Рецепторы к VEGF α экспрессируются почти исключительно в клетках эндотелия кровеносных сосудов, преимущественно в сосудах, прилегающих к опухоли и проникающих в нее. Исследователи сообщают о корреляции между экспрессией сосудистого фактора роста и опухолевой инвазией и метастазами в ЛУ [53]. В работе V.M. Nagy et al. (2011) изучено прогностическое значение биологических маркеров ангиогенеза и их влияние на эффективность лечения цервикального рака. Однофакторный анализ продемонстрировал взаимосвязь ответа опухоли на проводимое лечение с экспрессией VEGFR, размером опухоли и возрастом пациентов, в то время как многофакторный анализ выделил значимым фактором только экспрессию VEGFR [54]. При плоскоклеточном типе РШМ уровни VEGF, VEGF-с перед началом лечения значительно коррелируют со стадией процесса и большой массой

опухоли. В то же время данная корреляция не прослеживается по отношению к метастазам в регионарные ЛУ. Высокая экспрессия VEGF-с также ассоциируется с частотой рецидивирования опухоли и низким ответом на ХЛТ, причем чем выше экспрессия указанных маркеров, тем ниже эффективность ХТ у больных РШМ. Отмечено, что концентрация VEGF, VEGF-с существенно снижается в сыворотке крови больных РШМ после проведенного лечения [55]. Убедительные доказательства того, что опухоль секретирует растворимые активаторы ангиогенеза, являющиеся сигналом начала процесса ветвления новых капилляров для покоящейся системы, стимулируют поиск факторов ангиогенеза опухоли [52].

Циклооксигеназы

Циклооксигеназы, преимущественно COX-2, вовлечены во многие процессы канцерогенеза. Являясь основным регулятором простагландинового синтеза, участвуют в воспалении, вызывая последующие пролиферацию и ангиогенез. Высокая экспрессия COX-2 рассматривается как плохой прогностический признак при РШМ [56, 57]. Установлена корреляция между экспрессией COX-2 и инвазией в ЛУ и параметрами [58]. Экспрессия COX-2 более значима для молодых женщин с МР РШМ, обуславливая у них худший прогноз, чем в более старших группах [54]. В исследовании D.K. Gaffney et al. проанализирован опухолевый материал 55 больных РШМ и показано, что высокая экспрессия VEGF, EGFR, COX-2, CD34 коррелирует с плохим прогнозом и снижением общей и безрецидивной выживаемости [59].

Таким образом, в настоящее время много внимания уделяется значению ИГХ-показателей, отражающих функциональное и биохимическое состояние опухолевых клеток, определяющих особенности течения и исхода онкологического заболевания и чувствительность опухоли к проводимой терапии новообразований, и их ответ на лечебные воздействия зависит и от репаративных потенциалов опухолевых клеток. Используя совокупность ИГХ-показателей, а именно уровень пролиферативной активности (Ki-67), апоптоза (Bcl-2), опухолевых супрессоров (p53), факторов клеточной пролиферации (EGFR) и ангиогенеза (VEGF, COX-2), возможно изучить биологический портрет опухоли при РШМ. Изучение экспрессии молекулярно-биологических маркеров у больных МР РШМ позволит дать научное объяснение различному течению заболевания при сопоставимых по распространенности и гистологической структуре опухолях, оценить риск возникновения рецидивов и метастазов, обосновать назначение рациональных режимов комбинированной терапии и препаратов направленного действия пациенткам с МР РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козаченко В.П. Рак шейки матки. Совр онкол 2000;2(2):141–8.
2. Киселева М.В. Оптимизация внутритростной лучевой терапии рака шейки матки. Дис. ... д-ра мед. наук. Обнинск, 2001. 157 с.
3. Гаспарян Н.А., Пожарисский К.М., Жаринов Г.М. и соавт. Иммуногистохимическое изучение предсказательного значения онкобелков p53, HER-2/neu, c-myc при лучевой терапии плоскоклеточного рака шейки матки. Вопр онкол 2007; 53(4):439–44.
4. Prognostic Factors in Cancer. Edited by P. Hermanek, M.K. Gospodarowicz, D.E. Henson et al. Факторы прогноза в онкологии. Пер. с англ. под ред. В.Е. Кратенка. Минск: Белорусский центр научной медицинской информации, 1999. 332 с.
5. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб., 2002. 349 с.
6. Пищик Н.И. Социально-демографические, клинические и морфологические факторы, влияющие на выживаемость больных раком шейки матки. Онкол журн 2010;4(4):16. Онкол журн 2011;5(1):17.
7. Yuki H. et al. Detection of apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins as early predictors of prognosis after irradiation therapy in stage IIIb uterine cervical cancer. Jpn J Cancer Res 2000;91:127–34.
8. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методов для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. Архив патол 2000;5:3–11.
9. Абрамов И.В., Фильченков А.А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии. Вопр онкол 2003;49:21–30.
10. Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Абакумова Т.В. Пирмамедова С.С. Экспрессия белков, ассоциированных с опухолевой прогрессией в злокачественных новообразованиях шейки матки. Мед науки 2012;7:269–72.
11. Пономарева Ю.Н. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки. Сборник статей по материалам 5-го конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. Томск: СИБГМУ, 2004. 413 с.
12. Kokawa K., Shikone T., Otani T., Nakano R. Apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. Cancer 1999;85(8):1799–809.
13. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 125–56.
14. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. Успехи биол хим 2007;47:3–52.
15. Петров С.В., Райхман Н.Г. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2000. 287 с.
16. Carriho C., Gouveia P., Cantel M. et al. Characterization of human papillomavirus infection, p53 and ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women. Pathol Res Pract 2003;199:303–11.
17. Wang J.L., Zheng B.Y., Li X.D. et al. Predictive significance of the alterations of p16INK4a, p14ARF, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer. Clin Cancer Res 2004;10:2407–14.
18. Пономарева Ю.Н. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе, диагностике и прогнозировании цервикальной неоплазии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. 14 с.
19. Uemura K., Hiyama E., Murakami Y. et al. Comparative analysis of K-ras point mutation, telomerase activity, and p53 overexpression in pancreatic tumours. Oncol Rep 2003;10(2):277–83.
20. Bergan A., Gladhaug I.P., Schjolberg A. et al. P53 accumulation confers prognostic information in resectable adenocarcinomas with ductal but not with intestinal differentiation in the pancreatic head. Int J Oncol 2000;17(5):921–6.
21. Hale A.J., Smith C.A., Sutherland L.C. et al. Apoptosis: molecular regulation of cell death. Eur J Biochem 1996;236(1):26.
22. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы. Цитокины и воспал 2003;2:31–8.
23. Киселев Ф.Л. Вирусы папиллом и их роль в канцерогенезе шейки матки. Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 287–97.
24. Qiu X., Zhao M., Tan Y. et al. The synchronous detection of HPV, H-ras and p53 in cervical carcinoma tissues and distribution of HPV infection between the high incidence area and the common area. Experimental Oncol 2002;24:194–7.
25. Tommasino M., Accardi R., Caldeira S. et al. The Role of TP53 in Cervical Carcinogenesis. Human Mutation 2003;21:307–12.
26. Patimaporn Chaopatchayakul, Patcharee Jearanaikoon, Pissamai Yuenyao, Temduang Limpaboon Aberrant DNA methylation of apoptotic signaling genes in patients responsive and nonresponsive to therapy for cervical carcinoma. Am J Obstet Gynecol 2010;202:281.
27. Макимбетов Э.К., Айтышова Д.К. Молекулярная биология рака шейки матки (обзор). Вестн КРСУ 2005;5(5):94–101.
28. Pelengaris S., Khan M., Evan G. Suppressor of Myc-induced apoptosis in beta-cells exposes multiple oncogenic properties of Myc and triggers cancerogenic progression. Cell 2002;109:321–34.
29. Bourhis J., Le M.G., Barrois M. et al. Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. J Clin Oncol 1990;8:1789–96.
30. Brenna S.M.F., Zeferino L.C., Pinto G.A. et al. C-myc protein expression is not an independent prognostic predictor in cervical squamous cell carcinoma Braz J Med Biol Res 2002;35:425–30.
31. Soh L.T., Heng D., Lee I.W. et al. The relevance of oncogenes as prognostic markers in cervical cancer. Int J Gynecol Cancer 2002;12:465–74.
32. Гаспарян Н.А. Значение экспрессии онкобелков p53, HER2 и c-myc для прогнозирования эффективности лучевой терапии больных плоскоклеточным раком шейки матки (клинико-иммуногистохимическое исследование). Дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2007. 103 с.
33. Sultana H., Kigawa J., Kanamori Y. et al. Chemosensitivity and p53-Bax pathway-mediated apoptosis in patients with uterine cervical cancer. Ann Oncol 2003;14:214–9.
34. Oka K., Arai T. MIB 1 growth fraction is not related to prognosis in cervical squamous cell carcinoma treated with radiotherapy. Int J Gynecol Pathol 1996;15:23–7.
35. Sahebali S., Depuydt C.E., Segers K. et al. Ki-67 immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: useful as an adjunctive tool? J Clin Pathol 2003;56:681–86.
36. Винокуров В.Л., Пожарисский К.М., Жаринов Г.М. и соавт. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии. Вопр онкол 2008;4:463–70.
37. Кузнецова М.Е., Пожарисский К.М., Винокуров В.Л. и соавт. Экспрессия Ki-67 как показатель эффективности лучевой терапии и исхода плоскоклеточного местнораспространенного рака шейки матки (иммуногистохимическое исследование). Вопр онкол 2007;53(2):175–80.
38. Liu S.S., Tsang B.K., Cheung A.N. et al. Anti-apoptotic proteins, apoptotic and proliferative parameters and their prognostic significance in cervical carcinoma. Eur J Cancer 2001;7(9):1104–10.

39. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
40. Lowe S.W., Sherr C.J. Tumor suppression by INK4a-Arf: progress and puzzles. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13:77-83.
41. Волгарева Г.М., Завалишина Л.Э., Франк Г.А. и соавт. Экспрессия белкового маркера p16INK4a в раке шейки матки. *Архив патол* 2002;1:22-4.
42. Киселев Ф., Мазуренко Н., Киселева Н. и соавт. Молекулярные маркеры рака шейки матки. *Вестн РАМН* 2002;1:8-14.
43. Киселев Ф.Л. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки. *Вестн РАМН* 2007;11:25-32.
44. Чазова Н.Л., Бершанская А.М., Мельникова Н.В. Влияние предоперационной терапии на экспрессию онкобелка p16INK4a в раке шейки матки. *Материалы XI Российского онкологического конгресса, 2007. С. 220.*
45. Швец Н.А. Гистологические и молекулярно-биологические особенности патоморфоза плоскоклеточного рака шейки матки после неoadьювантной терапии. *Дис. ... канд. мед. наук, М., 2008. 21 с.*
46. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer signaling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001;37(4):3-8.
47. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncolog* 2002;7(4):2-8.
48. Степанова Е.В., Файнштейн И.А. Молекулярно-биологические маркеры рака поджелудочной железы: значение в клинической практике. *Вестн РОНЦ РАМН* 2011;22(1):3-12.
49. Perez-Regadera J. et al. Impact of epidermal growth factor (EGFR) expression in disease free survival and rate of pelvic recurrences in advanced cervix cancer patients treated with chemoradiotherapy. *ECCO, 2005;13:925.*
50. Kersemaekers A.M., Fleuren G.J., Kenter G.G. et al. Oncogene alterations in carcinomas of the uterine cervix overexpression of the epidermal growth factor receptor is associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 1999;5(3):577-86.
51. Ngan H.Y., Cheung A.N., Liu S.S. et al. Abnormal expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 in squamous cell carcinoma of the cervix: correlation with human papillomavirus and prognosis. *Tumour Biol* 2001;22(3):176-83.
52. Карамышева А.Ф. Ангиогенез опухоли: механизмы, новые подходы к терапии. *Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 429-48.*
53. Hashimoto I., Kodama J., Seki N. et al. Vascular endothelial growth factor-C expression and its relationship to pelvic lymph node status in invasive cervical cancer. *Br J Cancer* 2001;85(1):93-7.
54. Viorica Magdalena Nagy, R. Buiga, Ioana Brieet al. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy. *Rom J Morphol Embryol* 2011;52(1):53-9.
55. Mitsuhashi A., Suzuka K., Seki K. et al. Serum vaskular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-c levels as tumor markers in patients with cervical cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2005;23(16):507.
56. Young J.L., Jazaeri A.A., Darus C.J., Modesitt S.C. Cyclooxygenase-2 in cervical neoplasia: a review. *Gynecol Oncol* 2008;109:140-5.
57. Lindström A.K., Stendahl U., Tot T. et al. Predicting the outcome of squamous cell carcinoma of the uterine cervix using combinations of individual tumor marker expression. *Anticancer Res* 2007;27:1609-16.
58. Ryu H.S., Chang K.H., Yang H.W. et al. High cyclooxygenase-2 expression in stage 1B cervical cancer with lymph node metastasis or parametrial invasion. *Gynecol Oncol* 2000;76(3):320-5.
59. Gaffney D.K., Haslam D., Tsodikov A. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor (VEGF) negatively affect overall survival in carcinoma of the cervix treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):922-8.

Вторичная профилактика рака шейки матки путем разработки и реализации системы оптимизации диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки

Ф.Ф. Бадретдинова, Ш.Х. Ганцев, В.Б. Трубин

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа

Контакты: Фларида Фуатовна Бадретдинова fbadretdinova@mail.ru

Изучены результаты комплексного обследования и лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки у женщин (n = 1022). Дана комплексная оценка социальных и акушерско-гинекологических факторов риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки. Разработана система оптимизации диагностических, лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий с учетом дифференцированного подхода к выбору метода лечения, динамического наблюдения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Определен индивидуальный подход к выбору органосохраняющего или радикального лечения с использованием новых технологий оперативного лечения.

Ключевые слова: шейка матки, фоновые и предраковые заболевания, оптимизация, диагностика, лечение, реабилитация

Secondary prevention of cervical cancer through the development and implementation of a system to optimize diagnostic and therapeutic and rehabilitation measures in the background and precancerous cervical diseases

F.F. Badretdinova, Sh.Kh. Gantsev, V.B. Trubin

Bashkir State Medical University, Ufa

The results of a comprehensive evaluation and treatment of background and pre-cancerous cervical cancer of women were studied (n = 1022). There is the complex assessment of social and obstetric gynecological risk factors for cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. A system for optimizing diagnostic, therapeutic, preventive and rehabilitative measures, taking into account the differentiated approach to the choice of treatment, follow-up in the near and long-term postoperative period. An individual approach to the selection of organ presentation or radical treatment using new technologies of surgical treatment are identified. Application of the developed system enabled a statistically significantly improve the results of treatment of background and precancerous cervical disease.

Key words: cervix, precancerous and background disease, optimization, diagnosis, treatment and rehabilitation

Введение. Возникновение и развитие патологических процессов на шейке матки — достаточно сложный и малоизученный процесс [1–4]. Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время является наиболее часто встречающимся онкологическим заболеванием женских половых органов во многих странах мира [5, 6]. В настоящее время ключевой концепцией этиопатогенеза РМШ признана вирусная гипотеза, в которой ведущая роль отдается папилломавирусной инфекции [7–11]. Курение также относят к одному из вероятных факторов риска патологии шейки матки. По данным некоторых авторов, с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и РШМ ассоциировано курение [12]. Большой практический интерес представляет влияние различных методов контрацепции на возникновение генитальных инфекций и патологии шейки матки. При изучении анамнеза больных РШМ установлено, что длительное использование эстрогенгестагенных препаратов с целью контрацепции увеличивает риск его развития [13]. В возникновении предраковых состояний шейки матки мно-

гие исследователи придают большое значение родовой травме и травме после искусственного аборта. Канцерогенное действие аборта может быть связано с механической травмой эндоцервикса и возможной инфекцией. Таким образом, вопросы этиологии и факторов риска развития заболеваний шейки матки в настоящее время остаются недостаточно изученными [14, 15]. Актуальность данной проблемы требует дальнейших исследований с целью определения климато-географических, профессиональных и бытовых предрасполагающих факторов патологии шейки матки, влияния репродуктивного поведения женщин на заболеваемость, а также выяснения других причин, имеющих значение в этиопатогенезе заболеваний экзоцервикса [16–20].

Цель исследования — улучшение оказания медицинской помощи при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки путем разработки и реализации концепции оптимизации диагностических, профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий.

Материалы и методы

Клиническое исследование проведено на базе женской консультации, родильного и гинекологического отделений городской клинической больницы № 8 г. Уфы. В исследование включены женщины с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки ($n = 1022$), получавшие лечение в период с 2002 по 2011 г. В зависимости от ведущих этиологических факторов развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки и критериев риска развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), исследуемая группа была разделена на следующие подгруппы: 1) женщины, перенесшие акушерские травмы шейки матки при первых родах ($n = 165$); 2) женщины с сочетанной патологией гениталий: фоновые и предраковые заболевания шейки матки, ассоциированные с папилломавирусной инфекцией аногенитальной области ($n = 221$); 3) пациентки с патологией культи шейки матки ($n = 152$); 4) женщины с лейкоплакией шейки матки ($n = 178$); 5) женщины с дисплазией шейки матки ($n = 306$). Эти подгруппы представляют интерес в отношении изучения этиологических факторов и обоснования диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий при оказании медицинской помощи.

Результаты

Средний возраст женщин 1-й подгруппы (женщины, перенесшие акушерские травмы шейки матки при первых родах ($n = 165$)) составил $22,5 \pm 5,9$ года. Женщин 1-й подгруппы разделили на контрольную ($n = 105$) и основную группы ($n = 60$). Пациенткам контрольной группы восстановление акушерских травм шейки матки, обследование и лечение проводилось по общепринятой методике. В основной группе была применена разработанная комплексная система профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий для женщин, перенесших акушерские травмы шейки матки при первых родах. В основной группе разрывы шейки матки ушивались сразу после отделения последа 2-рядными узловыми викриловыми швами, линия швов обрабатывалась препаратом лифузол. В контрольной группе акушерские травмы шейки матки восстанавливались 1-рядными узловыми кетгутовыми швами. При обследовании через 1–3 года после родов у пациенток контрольной группы выявлена различная патология шейки матки. В контрольной группе ($n = 105$) только у 2 человек шейка матки была без патологии. При обследовании остальных пациенток ($n = 103$) диагностированы следующие патологические процессы: эрозированный эктропион ($n = 66$; 62,9%), лейкоплакия ($n = 19$; 18,1%), атипичная зона трансформации ($n = 5$; 4,7%), рубцовая деформация ($n = 6$; 5,7%), цервицит ($n = 7$; 6,7%). Онкоцитологическое исследование мазков с шейки матки выявило воспалительные изменения ($n = 79$; 75,3%),

лейкоплакию ($n = 19$; 18,1%), дисплазию легкой степени ($n = 5$; 4,7%). Пациенткам контрольной группы после предварительной санации половых путей было произведено лечение диагностированных фоновых и предраковых заболеваний шейки матки: диатермоэлектрокоагуляция ($n = 3$) и лазерохирургическое лечение ($n = 93$). Рецидивы после проведенного лечения у пациенток контрольной группы наблюдались в 15,6% случаев.

Таким образом, при обследовании женщин контрольной группы установлен высокий процент фоновых и предраковых заболеваний шейки, развившихся в отдаленном периоде (рис. 1). Это явилось основанием для разработки комплексной 4-этапной системы профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий для данного контингента женщин.

На первом этапе выделяются группы риска по возможности возникновения разрывов шейки матки в родах и проводятся профилактические мероприятия соответственно выявленной патологии. Хирургическое восстановление свежих акушерских травм шейки матки в раннем послеродовом периоде производится 2-рядным швом.

На 2-м этапе в женской консультации по окончании послеродового периода проводится комплексное обследование пациенток, перенесших акушерские травмы шейки матки при первых родах, диагностика патологии шейки, лечение выявленной сопутствующей патологии гениталий.

На 3-м этапе определяются показания и метод хирургического лечения выявленной патологии шейки матки. Методом выбора лечения является использование высокоинтенсивного лазерного излучения (аппарат «Ланцет-1»). В зависимости от диагностированной патологии шейки матки применяется лазероапоризация, лазероэксцизия, лазероконизация. Ведение послеоперационного периода после лазерохирургического лечения осуществляется по разработанной схеме. По строгим показаниям при сочетании рубцовой деформации, элонгации шейки с глубокими боковыми разрывами применяется реконструктивно-пластическая операция.

Диспансерное наблюдение за женщинами, перенесшими акушерские травмы шейки матки, — 4-й этап. Контрольные осмотры после лазерохирургического лечения осуществляются через 1, 3 и 6 мес, после реконструктивно-пластических операций — через 6 нед, в последующем — 2 раза в год.

Применение разработанной поэтапной комплексной системы профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий при акушерских травмах шейки матки у первородящих женщин позволило статистически достоверно снизить число рецидивов после проведенного лечения у пациенток основной группы по сравнению с контрольной. Средний возраст женщин 2-й подгруппы составил $19,1 \pm 3,1$ года. Методы исследования: клинические, лабораторные, инстру-



Рис. 1. Разрыв шейки матки II степени. Рубцовая деформация и гиперемия через 1 год после первых родов (пациентка К., 22 года)

ментальные. Использовался молекулярно-биологический метод, направленный на обнаружение частиц ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ). Применялся гистологический метод исследования биоптата шейки матки и остrokонечных кондилом. Эндоскопические методы исследования (вагиноскопия, вульвоскопия, цервикоскопия) проводились с помощью кольпоскопа с видеоадаптером. При кольпоскопическом исследовании шейки матки диагностирована незаконченная зона трансформации (79,6%), простая лейкоплакия (11,8%), эндометриоз (4,4%), CIN I (3,2%), CIN II (1%).

Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, представлена тремя этапами.

На первом этапе проводится комплексное обследование пациенток и этиотропное лечение сопутствующей патологии половой системы соответственно современным установкам. Одновременно обследуется и лечится партнер. Контроль излеченности сопутствующих заболеваний осуществляется повторным взятием мазков на бактериоскопические и бактериологические исследования.

На 2-м этапе проводится лечение фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией с использованием

аппарата «Сургитрон». Одновременно с удалением остrokонечных кондилом проводилась радиодеструкция шейки матки при наличии фоновых и предраковых заболеваний.

Третий этап – рациональное ведение послеоперационного периода с использованием озонированного оливкового масла ОТРИ–Озонид, которое обладает бактерицидным и противовирусным действием, стимулирует репаративные процессы. Эпителизация раневой поверхности после радиоволнового иссечения кондилом и патологически измененных участков шейки матки и последующего применения озонированного оливкового масла происходит через 14–21 день. Контрольные осмотры проводились через 1, 3, 6 мес и 1 год с использованием видеокольпоскопии, взятия мазков на АТК, бактериоскопического и молекулярно-биологического (ПЦР) исследования. Рецидив остrokонечных кондилом в области преддверия влагалища наблюдался через 3 мес в 2,5% случаев. Фоновые заболевания шейки матки (простая лейкоплакия) диагностированы в 2,1% наблюдений.

Разработанная комплексная система диагностических и лечебных мероприятий с использованием радиоволнового метода, применения противовирусных антибактериальных препаратов, иммуномодуляторов, озонированного оливкового масла ОТРИ–Озонид позволила обеспечить эффективность лечения остrokонечных кондилом в 97,5%, фоновых и предраковых заболеваний шейки матки в 98,4% наблюдений. Средний возраст женщин 3-й подгруппы – $46,5 \pm 0,42$ года. Из них проходили лечение в онкодиспансере по поводу рака культи шейки матки 20 женщин. Показанием для субтотальной гистерэктомии у женщин данной подгруппы была миома матки ($n = 16$), сочетание доброкачественных опухолей яичников и миомы матки ($n = 4$). Время от субтотальной гистерэктомии до диагностики рака культи шейки матки составило: до 3 лет – $n = 4$; от 4 до 10 лет – $n = 16$. Установлены IIb стадия рака ($n = 12$), III стадия ($n = 6$), IV стадия ($n = 2$). У 18 пациенток, больных раком культи шейки матки, проводилась сочетанная лучевая терапия, у 2 (при IV стадии болезни) – паллиативное лечение. Указанные данные свидетельствуют о запоздалой диагностике рака культи шейки матки.

Анализ результатов комплексного обследования остальных женщин ($n = 132$): все пациентки имели экстрагенитальные заболевания в фазе ремиссии, диффузной или очаговой мастопатией страдали 40,15% пациенток. У женщин, перенесших субтотальную гистерэктомию с придатками, диагностирован синдром постовариэктомии (25,9%). На запоры, дизурические явления жаловались 52% женщин, на опущение стенок влагалища – 25,7% пациенток. У 103 женщин при кольпоскопии диагностирована патология культи шейки матки: незаконченная зона трансформации

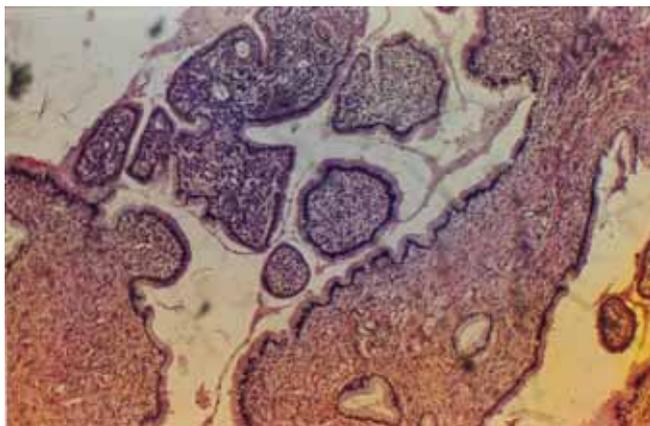


Рис. 2. Папиллярная псевдоэрозия. Клинический диагноз: лейкоплакия в сочетании с эктопией. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$ (пациентка А., 21 год)

(52,0%), простая лейкоплакия (21,3%), атипичная лейкоплакия (3,9%), незаконченная зона трансформации на фоне рубцово-измененной шейки матки (6,8%), миома культи шейки матки (3,9%), декубитальная язва (4,8%), эндометриоз (3,5%), CIN I (1,9%), CIN II (1,9%). Разработана система диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для женщин с патологией культи шейки матки. Соответственно разработанной системе для лечения выявленной патологии культи шейки матки использовались лазерохирургический, криохирургический и радиоволновой методы. Экстирпация культи шейки матки (трансабдоминальным, трансвагинальным доступом) применяется при дисплазии, лейкоплакии с базально-клеточной атипией, эрозированном эктропионе с рубцовой деформацией культи шейки матки, гиперпластических процессах слизистой цервикального канала, миоме культи шейки матки, опущении и выпадении культи шейки матки и стенок влагалища.

При лечении патологии культи шейки матки после субтотальной гистерэктомии были задействованы следующие методы: трансвагинальная экстирпация культи шейки матки с кольпоперинеолеваторопластикой выполнена у женщин при сочетанной патологии культи шейки (фоновые и предраковые заболевания культи шейки матки с выпадением стенок влагалища и несостоятельностью мышц тазового дна, $n = 34$), проведена экстирпация культи шейки матки при лейкоплакии на фоне рубцовой деформации трансабдоминальным доступом ($n = 4$). В 26 наблюдениях сделана лазероконизация патологически измененной шейки матки. У 39 женщин проведена лазеродеструкция культи шейки матки при приобретенной эктопии с незаконченной зоной трансформации. Контрольный осмотр через 6 мес после проведенного лечения выявил рецидив лейкоплакии после лазероконизации у 2 женщин, в связи с чем сделана экстирпация культи шейки матки трансвагинальным доступом. Рецидивов

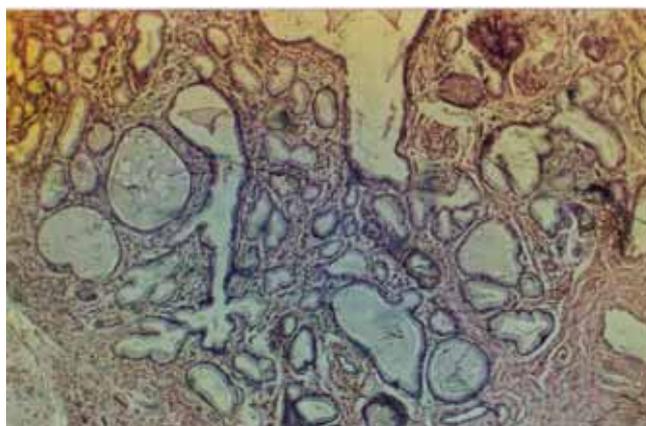


Рис. 3. Сочетание лейкоплакии шейки матки и железистой псевдоэрозии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$ (пациентка З., 37 лет)

патологии культи шейки матки после лазеродеструкции через 6 мес не выявлено. Таким образом, разработанная система лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий для женщин, перенесших субтотальную гистерэктомию, позволила своевременно диагностировать патологию культи шейки матки, провести индивидуально подобранное лечение (в том числе хирургическое) и получить благоприятные как ближайшие, так и отдаленные результаты. Средний возраст женщин 4-й подгруппы составил $36,6 \pm 12,8$ года. Пациентки были разделены на 2 группы: основную ($n = 80$) и сравнительную ($n = 98$). В основной группе применена разработанная программа оптимизации лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий с использованием лазеротерапии, реконструктивно-пластических операций, оптимизации предоперационной подготовки и послеоперационного ведения. В сравнительной группе лечение лейкоплакии проводилось с использованием высокоинтенсивного лазерного излучения согласно общепринятым установкам. Оценку результатов лазерохирургического лечения у 98 пациенток сравнительной группы проводили через 3 мес. При осмотре шейки матки в зеркалах было установлено: субконическая шейка (26%), цилиндрическая шейка (74%), в том числе с рубцовой деформацией (21,6%). При кольпоскопическом обследовании установлена здоровая шейка матки у 86 (87,8%) пациенток. Рецидив лейкоплакии диагностирован у 12 (12,2%) пациенток на фоне рубцово-деформированной шейки матки (рис. 2, 3). У всех 12 женщин с рецидивом лейкоплакии в анамнезе проводилось лечение фоновых заболеваний: диатермохирургическое (7), лазерохирургическое (5).

Разработана научно обоснованная программа оптимизации лечебных, профилактических и реабилитационных мероприятий, представленная тремя этапами. Первый этап: в предоперационном периоде – комплексное обследование, проведение санации

генитального тракта в соответствии с выявленным возбудителем согласно современным установкам и проведением контрольного бактериоскопического исследования мазков. Второй этап: дифференцированный подход к выбору метода лечения. Лазероэксцизия с использованием аппарата «Ланцет-1» применяется при простой лейкоплакии. Комбинированный метод лечения лейкоплакии шейки матки сводится к одномоментному применению электроножа для иссечения патологических тканей шейки матки и последующего облучения раневой поверхности высокоинтенсивным CO₂-лазером, целью которого является удаление термического струпа после воздействия электроножа и образование на поверхности раны стерильной биологической коагуляционной пленки. Показания для описанного метода – сочетание лейкоплакии шейки матки с железисто-мышечной гипертрофией и рубцовой деформацией, рецидивирующая лейкоплакия с рубцовой деформацией, сочетание лейкоплакии с дисплазией. Реконструктивно-пластические операции на шейке применяются при лейкоплакии на фоне гипертрофии, удлинения и деформации шейки, обусловленной старыми разрывами. Третий этап: при ведении послеоперационного периода с целью улучшения репаративных процессов через 2–3 дня после радикального лечения лейкоплакии шейки матки используются интравагинальные свечи с метилурацилом. Облучение гелий-неоновым лазером назначается через 2–3 дня после хирургического лечения с помощью аппарата УЛФ-01 («Ягода»). Контрольный осмотр осуществляется через 1 мес (используются ложкообразные зеркала, проводится простая кольпоскопия).

Результаты лечения больных лейкоплакией шейки матки в основной группе: лазероэксцизия проведена у нерожавших женщин с лейкоплакией без атипии ($n = 27$), комбинированный метод применялся у рожавших женщин при сочетании лейкоплакии с железисто-мышечной гипертрофией шейки матки ($n = 36$). В условиях стационара у 17 женщин при сочетанной патологии обнаружены: лейкоплакия, рубцовая деформация и элонгация шейки матки ($n = 10$), лейкоплакия и железисто-мышечная гипертрофия шейки матки ($n = 7$), в том числе сочетанная с дисплазией, произведены реконструктивно-пластические операции. Рецидив заболевания диагностирован через 3 мес у 4 (5%) пациенток после комбинированного лечения. Произведено повторное лазерохирургическое лечение (лазероэксцизия) с благоприятными результатами. Таким образом, разработка и применение программы оптимизации лечения лейкоплакии с использованием новых технологий хирургического лечения позволили улучшить результаты лечения (удельный вес рецидивов снизился с 12,2 до 5%), что является обоснованием для применения разработанной программы в практическом здравоохранении.

В 5-й подгруппе возраст женщин составил 18–65 лет. Заболевание наиболее часто встречалось у женщин в возрасте 41–60 лет (74,8%). Обследованные пациентки представлены 2 группами. В сравнительную группу вошли больные, которым лечение проводилось согласно современным общепринятым установкам ($n = 256$). Основную группу составили женщины, которым при обследовании и лечении применена разработанная система в виде алгоритма диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий ($n = 50$). Комплексная оценка социальных факторов риска развития дисплазии шейки матки показала, что дисплазия чаще выявлялась в возрасте старше 35 лет (74,5%), в том числе 12,7% из них имели профессиональные вредности, из вредных привычек – курение. Комплексная оценка акушерско-гинекологических факторов риска развития дисплазии шейки матки показала, что данная патология возникает чаще у женщин, имевших в анамнезе ≥ 3 аборт (86,1%). При изучении сопутствующей гинекологической патологии установлено, что все пациентки имели в анамнезе вагиниты различной этиологии (100%). Показано, что дисплазия возникает, как правило, на патологически измененной шейке матки (лейкоплакия – 63,5%, рубцовая деформация – 43,4%). В 37,2% дисплазия возникает после проведенного ранее лечения шейки (диатермохирургического). Лечение дисплазии шейки матки в сравнительной группе проводилось следующими методами: диатермохирургический (диатермоконизация – 60,4%), криохирургическим (12,6%), лазерохирургическим (22,5%), экстирпация матки без придатков (4,5%) по поводу сочетания дисплазии с миомой матки. При изучении результатов лечения дисплазии шейки матки в сравнительной группе через 6 мес диагностированы рецидивы заболевания у 20 (7,8%) женщин. Рецидивы заболевания возникли после диатермоконизации.

Разработана и применена система комплексного обследования, дифференцированного подхода к выбору метода лечения, динамического наблюдения в послеоперационном периоде больных с дисплазией шейки матки. Система представлена тремя этапами. Первый этап: комплексное углубленное обследование с применением гистоморфологического исследования с изготовлением серийно-ступенчатых срезов. В предоперационном периоде проводится комплексная этиотропная терапия выявленной сопутствующей патологии гениталий воспалительного генеза. Далее на 2-м этапе осуществляется дифференцированный подход к выбору метода лечения: при дисплазии легкой и умеренной степени применяется метод конусовидной эксцизии шейки – ножевой, диатермоэксцизии, лазерной, ультразвуковой или радиоволновой конизации, причем патологически измененный участок должен иссекаться в пределах здоровых тканей. Применяется

новая технология реконструктивно-пластической операции при дисплазии на фоне элонгированной, деформированной старыми глубокими боковыми разрывами шейки матки и опущением стенок влагалища у рожавших женщин репродуктивного возраста. Экстирпация матки без придатков или с придатками (в зависимости от их состояния) показана: при дисплазии — на фоне резко укороченной рубцово-деформированной шейки после ранее проводимого (многократного) лечения по поводу фоновых и предраковых заболеваний и при сочетании дисплазии шейки матки с миомой матки, кистой яичника, при опущении и выпадении матки и несостоятельности мышц тазового дна. При дисплазии культы шейки матки (после ранее проведенной операции надвлагалищной ампутации матки) показана экстирпация культы шейки матки. Применялось лечение следующими методами: комбинированный метод ($n = 17$) (конизация электроножом с последующим облучением CO_2 -лазером), лазероконизация ($n = 15$), криоконизация ($n = 5$), реконструктивно-пластическая операция ($n = 5$), экстирпация матки ($n = 5$), экстирпация культы шейки матки ($n = 3$). Осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось. При обследовании шейки матки через 1 мес установлена кольпоскопически здоровая шейка

матки. Таким образом, применение системы углубленного комплексного обследования при дисплазии шейки матки с дифференцированным выбором операций с использованием новых технологий и разработки показаний к радикальной операции (экстирпация матки) позволило улучшить результаты лечения (отсутствие рецидивов дисплазии шейки матки у женщин основной группы).

Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что, учитывая ведущие этиологические факторы развития фоновых и предраковых заболеваний шейки матки и критерии риска развития CIN и РШМ, разработанная система оптимизации диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий с дифференцированным подходом к выбору органосохраняющего или радикального лечения, ведению ближайшего и отдаленного послеоперационного периода, позволяет статистически достоверно улучшить результаты лечения. Представленные данные подтверждают актуальность темы и необходимость улучшения оказания медицинской помощи при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки в целях профилактики РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. М.: МЕДпресс, 2005. 432 с.
2. Кустаров В.Н., Линде В.А. Патология шейки матки. СПб.: Гиппократ, 2002. 144 с.
3. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М.: Аэрограф-медиа, 2001. 112 с.
4. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. Минск: Вышэйшая школа, 2000. 368 с.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. С. 195–229.
6. Кузнецов В.В. Рак шейки матки. Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005. С. 101–54.
7. Сельков С.А. Ранняя диагностика и лечение предраковых состояний шейки матки. Акушерство и гинекология 2005;3:17–28.
8. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. Гинекол 2001; 3(3):677–81.
9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 192 с.
10. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и соавт. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки (обзор литературы). Гинекол 2000; 1(2):4–8.
11. Лебедева М.И. Состояние иммунитета у женщин с ВПЧ-ассоциированными цервицитами. Лебедева М.И. Тезисы конференции «Шейка матки и генитальные инфекции». М., 2006. С. 34–6.
12. Мейскенс Ф., Пател Д. Профилактика рака шейки матки: курение и вирус папилломы человека. Вестн РОНЦ 2007;18(1):3–9.
13. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс, 2010. 448 с.
14. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 г. М., 2007. 178 с.
15. Заболевания шейки матки: Руководство / Под ред. Ш.Х. Ганцева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 168 с.
16. Вакцины для профилактики рака шейки матки. Под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера. М.: МЕДпресс, 2009. 192 с.
17. Козаченко В.П. Современное состояние проблемы рака шейки матки: Клинические лекции / Под ред. В.Н. Прилепской, 2-е изд. М.: МЕДпресс, 2000. С. 133–8.
18. Laslo Szalay, Ungar L. Cervical Pathology. Colposcopy and Cytology. Tutorial. Cytosza Publishing, Gybr Hungary 2007. 444 p.
19. Shafi M., Naseer S. Colposcopy. A practical guide. Fivepin Ltd., 2006.
20. Schiffman M., Castle P.E. The promise of global cervical-cancer prevention. N Engl J Med 2005;353(20):2101–4.

Опыт применения ирригационной анальгезии после абдоминальной гистерэктомии

Р.В. Гаряев

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Роман Владимирович Гаряев romvga@mail.ru

Выполнено проспективное рандомизированное клиническое исследование 100 больных, которым по поводу опухоли под эндотрахеальным наркозом на основе севофлюрана и фентанила выполнена абдоминальная гистерэктомия. В контрольной группе ($n = 25$) интраоперационно вводили кеторолак 30 мг в/м после индукции и парацетамол 1 г в/в за 30–40 мин до окончания оперативного вмешательства. Для послеоперационного обезбоживания в/м применяли промедол, трамадол, кеторолак и в/в парацетамол. Три группы исследования ($n = 2$ в каждой) отличались от контрольной тем, что во время ушивания раны над брюшиной устанавливали многодырчатый (на протяжении 15 см) катетер, через который вводили вначале болюс 0,75 % ропивакаина 10 мл, а затем постоянную инфузию 0,2 % ропивакаина со скоростью 8 мл/ч в течение 36 ч. В одной группе орошения 2 дня кеторолак вводили в/м по 30 мг 3 раза, в другой кеторолак добавляли в раствор ропивакаина из расчета 180 мг на 2 дня, в третьей вместо кеторолака применяли кетопрофен 2 дня по 100 мг 2 раза. Измеряли уровень боли (с помощью цифровой рейтинговой шкалы, 0–10) и потребность в анальгетиках. Статистической значимой разницы между группами орошения раны и контрольной группой в уровне боли и потребности в анальгетиках не обнаружено.

Ключевые слова: ирригация раны, орошение раны ропивакаином, введение местных анестетиков в рану

Experience with irrigation analgesia after abdominal hysterectomy

R. V. Garyaev

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

A prospective randomized clinical trial was performed in 100 patients who underwent abdominal hysterectomy under endotracheal anesthesia based on sevoflurane and fentanyl. Intraoperatively, ketorolac 30 mg was administered intramuscularly after induction of anesthesia and paracetamol 1 g was injected intravenously 30–40 minutes prior to surgical termination in a control group ($n = 25$). For postoperative analgesia, promedol, tramadol, and ketorolac were used intramuscularly and paracetamol was given intravenously. Three study groups ($n = 2$ in each) differed from the control group in that during wound suturing a multiperforated catheter was placed above the peritoneum over a length of 15 cm, through which a 10-ml bolus of 0.75 % ropivacaine was first administered, followed by continuous infusion of 0.2 % ropivacaine at a rate of 8 ml/hour for 36 hours. In one irrigation group, ketorolac 30 mg was injected intramuscularly t.i.d. for 2 days; in another group, the agent was added to a ropivacaine solution calculated with reference to 180 mg for 2 days; in the third group, ketoprofen 100 mg instead of ketorolac was used b.i.d. for 2 days. Pain level (by digital rating scale, 0–10) and the need for analgesics were measured. There was no statistical significant difference in the level of pain and the need for analgesics between the wound irrigation and control groups.

Key words: wound irrigation, ropivacaine wound irrigation, administration of local anesthetics into the wound

В 2007 г. в РФ число вновь выявленных случаев рака женских половых органов достигло 44,5 тыс. (17 % от числа всех злокачественных опухолей) [1]. При хирургическом лечении данных больных необходимо выполнять операцию как минимум в объеме гистерэктомии, что делает этот тип вмешательства широко распространенным в гинекологических стационарах. По степени травматичности операция относится к так называемым малым полостным вмешательствам. С одной стороны, больных необходимо госпитализировать, так как операция выполняется на органах брюшной полости, в то же время считается, что в большинстве случаев после вмешательства нет необходимости в интенсивной терапии, в том числе и в тщательном обезболивании.

Если раньше после таких операций для обезбоживания применяли метамизол (анальгин, баралгин), дротаверин (но-шпу), промедол, то теперь, в соответс-

твии с концепцией мультимодальной анальгезии [2], промедол и трамадол сочетают с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и парацетамолом. Несмотря на усовершенствование методики, качество анальгезии, особенно в первые часы после операции, остается неудовлетворительным.

Во многих зарубежных клиниках стандартом обезбоживания является опиоидная аутоанальгезия (patient-controlled analgesia (PCA)), однако она также не способна эффективно и безопасно устранить боль в ранние послеоперационные часы. Дело в том, что для пробуждения больного в конце операции необходимо прекратить введение наркотических анальгетиков. Плазменная концентрация опиоидов падает, пациент просыпается и после восстановления ясного сознания начинает испытывать боль. Внутривенное введение наркотических анальгетиков уменьшает уро-

Таблица 1. Некоторые сравнительные показатели в группах исследования ($M \pm sd, p > 0,05$)

Группа исследования	Возраст, лет	Продолжительность операции, мин	Кровопотеря, мл	Расход фентанила: всего за операцию, мкг и мкг/кг/ч
К	53 ± 10	115 ± 38	370 ± 570	576 ± 109 15,9 ± 7,1
ОР-1	49 ± 14	118 ± 34	446 ± 579	596 ± 102 16,1 ± 6,1
ОР-2	54 ± 12	110 ± 31	296 ± 132	564 ± 147 16,2 ± 8,9
ОР-3	48 ± 12	120 ± 32	260 ± 131	616 ± 137 17,6 ± 7,9

вень боли, одновременно вызывая сонливость, седацию, дезориентацию, депрессию дыхания с развитием гипоксемии вплоть до апноэ, тошноту, рвоту, угнетение перистальтики и задержку мочи. Невозможно полностью купировать боль без развития указанных побочных явлений в той или иной степени, а опасное для жизни угнетение дыхания легче и чаще развивается сразу после пробуждения на фоне остаточного действия препаратов для наркоза именно тогда, когда необходимо наиболее мощное обезболивание.

Так, например, несмотря на многолетний опыт применения РСА в комплексе мультимодальной анальгезии в Дании (2009 г.) после абдоминальной гистерэктомии сильная боль в первые часы после операции у 68,4% больных и длительная потребность в ингаляции кислорода после пробуждения (111; 15–210 мин) являлись основными причинами задержки 78,9% больных в палате восстановления свыше 2 ч [3].

Помимо приобретения достаточного количества РСА-дозаторов, для проведения РСА потребовалось бы обеспечить доставку кислорода к каждому больному, необходимого следящего оборудования, установить непрерывное наблюдение за пациентом, иметь в хирургическом отделении реанимационное оборудование и средства оказания первой помощи при тяжелой гипоксемии, регулярно проводить обучение медперсонала работе с новыми приборами и борьбе с осложнениями. Данные организационные решения вряд ли осуществимы в масштабах РФ, хотя метод РСА с успехом может быть применен в частных клиниках с хорошим финансированием, относительно небольшим потоком операций и четким контролем на всех уровнях.

Проверенный десятилетиями многомиллионный опыт продленной эпидуральной анальгезии (ЭА) свидетельствует о высокой эффективности и надежности метода. В подавляющем большинстве случаев после пробуждения больной не испытывает никаких неприятных ощущений в области операции и этот эффект можно продлить на любой необходимый промежуток времени. К сожалению, крайне редкие случаи тяжелых осложнений ограничивают широкое применение этого метода. Несмотря на десятилетний опыт проведения свыше

14 000 ЭА в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, мы придерживаемся рекомендаций Европейского общества регионарной анестезии (ESRA) и применяем ЭА в онкогинекологии только в случае тяжелой сопутствующей патологии или расширенного объема вмешательства (в 2009 г. доля ЭА при данных операциях составила 11% [4]).

В последнее время появились сообщения об орошении раны местным анестетиком с целью обезболивания. Некоторые исследователи обнаруживают статистически значимый анальгетический эффект, другие не видят разницы по сравнению с плацебо. Считается, что такое расхождение в результатах обусловлено различием в расположении иригационных катетеров и режимах инфузии (см. табл. 1).

Идея местного обезболивания кажется привлекательной (простота исполнения) и не лишенной теоретических предпосылок, что побудило нас к исследованию, целью которого явилось изучение анальгетической эффективности орошения операционной раны ропивакаином (наропином) после абдоминальной гистерэктомии.

Материалы и методы

С 21.09.2009 по 19.05.2010 выполнено проспективное рандомизированное клиническое исследование 100 больных, прооперированных по поводу рака женских половых органов под эндотрахеальным наркозом: фентанил, пропофол, рокурония бромид (эсмерон), севофлюран. Критерии включения: объем вмешательства — абдоминальная гистерэктомия, критерии исключения: сопутствующий хронический болевой синдром, противопоказания к применению НПВП.

Больные контрольной группы (группа К, $n = 25$) получали обезболивание в соответствии с принципами мультимодальной анальгезии: после индукции анестезии кеторолак (кеторол) 30 мг в/м, за 30–40 мин до окончания операции парацетамол (перфалган) 1 г в/в. Сразу после пробуждения и на ночь в 22 ч независимо от наличия или отсутствия боли планово назначали промедол 20 мг в/м, в течение 2 дней кеторол 30 мг 3 раза в/м. При возникновении боли или не купирующемся болевом

синдроме дополнительно вводили промедол и трамадол (трамал) до достижения клинического эффекта. С 3-х суток обезболивание — «по требованию».

Первая группа орошения раны (ОР-1, $n = 25$) отличалась от контрольной лишь тем, что в конце операции в операционную рану над брюшиной устанавливали один многорыччатый (на протяжении 15 см) ирригационный катетер Smartinfuser® (при послойном ушивании раны вначале шили брюшину, на нее помещали ирригационный катетер, далее накладывали шов на апоневроз, затем на подкожную клетчатку и кожу. Катетер располагался в промежутке над брюшиной под апоневрозом). После ушивания кожи через указанный катетер вводили болюс 0,75% ропивакаина (наропина) 10 мл и подключали одноразовую инфузионную помпу с постоянной подачей 0,2% наропина со скоростью 8 мл/ч.

Вторая группа орошения раны (ОР-2, $n = 25$) отличалась от ОР-1 тем, что кеторол первые 2 дня вводили не болюсно в/м, а добавляли в инфузионную помпу к 0,2% наропину в том же количестве 180 мг на 2 дня.

В 3-й группе (ОР-3, $n = 25$) вместо кеторола первые 2 дня болюсно в/м применяли кетопрофен (кетонал) по 100 мг 2 раза.

Ирригационный катетер удаляли через 36 ч после операции (объем введенного 0,2% наропина составлял 300 мл). Оценку болевого синдрома проводили с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) (0–10 баллов: 0 — нет боли, 10 — самая сильная боль, которую можно представить) 3 раза в день.

Статистическая обработка результатов: количественные признаки с нормальным распределением, соответствие которому тестировали с помощью критерия Шапиро–Уилка W , описывали в виде $M \pm sd$ (средняя, стандартное отклонение), нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий средних проверяли с помощью непарного t -теста Стьюдента. В случаях несоответствия данных гауссовому распределению их описывали в виде Me , 25 и 75% (медиана, 25 и 75% квартили), гипотезу о равенстве средних рангов проверяли с помощью U -критерия Манна–Уитни (разница в уровне боли между группами на этапах), гипотезу о случайности распределения частот в таблице сопряженности — с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0.

Результаты

Общая характеристика боли после абдоминальной гистерэктомии

После операции больные просыпались с уровнем боли в 2–3 балла, но уже через 15–60 мин у большинства из них появлялись жалобы на боль с преимуще-

ственной локализацией внутри живота внизу и раздражение от мочевого катетера. Не дожидаясь ее усиления, в палате пробуждения (ПП) вводили промедол по 20 мг однократно или дважды. После в/м введения анальгетиков у большинства боль уменьшалась незначительно и непродолжительно (на 60–90 мин). Боясь усиления боли, пациентки старались не шевелиться.

Отличительными признаками этой первоначальной сильной боли (6–8 и даже 10 баллов) являлись ее непрерывный характер («не отпускала») и отсутствие достаточного болеутоления после анальгетика, что привносило тревогу и напряжение в эмоционально-поведенческую сферу больного. Попытка болюсного введения 0,2% (и даже 0,75%) наропина 10 мл в ирригационный катетер не оказывала никакого воздействия. Поскольку во время операции НПВП и перфалган уже были введены, а в течение нескольких часов повторное их применение не предусмотрено инструкцией, то в редких случаях приходилось вводить анальгин, баралгин, спазмолитики.

В первые часы контролировать боль с помощью в/м инъекций анальгетиков было практически невозможно. Порой проходили часы, прежде чем удавалось снизить боль хотя бы наполовину (в/м 2 дозы промедола, затем 1–2 дозы трамала, НПВП). Большая часть больных переносила этот период терпеливо, однако некоторые были очень недовольны отсутствием должного эффекта, напуганы или возбуждены вплоть до крика.

Период сильной боли продолжался, как правило, до вечерней инъекции промедола (в 22 ч), после которой больные обычно успокаивались и ночь спали удовлетворительно. Если операция заканчивалась поздно (в 18–19 ч), то боль стихала в 3–5 ч ночи после очередной инъекции промедола (критерием окончания сильной боли считали ее снижение до субъективно приемлемого для данной больной уровня) (табл. 2).

По характеру боль описывали как постоянную ноющую или схваткообразную, напоминающую такую при менструации, иногда с иррадиацией в левый и/или правый бок. У некоторых боль в спине была сильнее, чем в животе. Следует отметить, что пациентки контрольной группы, так же как в группах орошения раны, практически не ощущали болезненности в области послеоперационного шва и передней брюшной стенки.

С утра следующего дня больные чувствовали себя значительно лучше: анальгетики действовали эффективнее и продолжительнее, можно было кашлять и двигаться, так как при успокоении или после введения анальгетика боль полностью исчезала, на ночь хватало 1 введения промедола или трамала, «начинали действовать» не помогавшие вначале НПВП и перфалган. На 2-й день больные вставали, а на 3–4-й день после операции самостоятельно ходили по отделению.

Таблица 2. Продолжительность сильной боли после пробуждения и ее лечение

Группа исследования	Боль в области послеоперационного шва, чел.	Продолжительность сильной боли, ч (M ± sd)	> 20 мг промедола за первые 2 ч в ПП, чел.	> 20 мг промедола вечером и на ночь в отделении, чел.
К (n = 25)	1 (4%)	8 ± 3	2 (8%)	6 (24%)
ОР-1 (n = 25)	1 (4%)	8 ± 2	2 (8%)	4 (16%)
ОР-2 (n = 25)	1 (4%)	8 ± 3	3 (12%)	5 (20%)
ОР-3 (n = 25)	1 (4%)	9 ± 3	4 (16%)	7 (28%)

Объективная оценка боли

Как видно из табл. 3 и 4, максимум боли приходился на 1-й день (точнее первые 8–9 часов), когда в контрольной группе неудовлетворительное обезболивание в покое (> 3 баллов) отмечали 80% больных, а при кашле или движении (> 4 баллов) – 84%. В группах орошения процент неудач был несколько ниже (в покое 52–72%, динамическая 52–84%), хотя статистически разница не достоверна.

Низкое качество обезболивания отражали и показатели сильной боли (6–10 баллов) в 1-е сутки: в контрольной группе они были зафиксированы у 52% (в покое) – 60% (динамическая боль) больных, в группах орошения – у 32–52%.

Неэффективное в 1-й день обезболивание на 3-й день было вполне достаточным практически у всех больных, видимо, вследствие уменьшения интенсивности воспалительных процессов в ране и, соответственно, количества генерируемых ноцицептивных сигналов.

Общее количество анальгетиков

Потребность в анальгетиках не различалась в группах исследования и в 1-е сутки составляла в среднем 43–48 мг промедола, 90 мг кеторола (или 200 мг кетонала) и 200–250 мг трамала (табл. 5). Конечно, для корректного и более точного определения потребности в анальгетиках в исследовательской работе необходимо использовать РСА, однако данный методический недостаток был обусловлен отсутствием необходимого оборудования.

Таким образом, мы не обнаружили статистически значимой разницы между группами исследования ни в уровне боли на этапах после операции, ни в количестве потребляемых анальгетиков.

Неудачи и осложнения метода

После установки ирригационного катетера необходимо сразу же надежно фиксировать его к коже стерильной наклейкой. Было несколько случаев выпадения катетера из раны во время и после ее ушивания,

Таблица 3. Динамика уровня боли после операции в баллах по ЦРШ, $p > 0,05$; медиана (25%; 75%)

Группа исследования	Сразу после пробуждения	Через 2 ч	Вечер	Утро	День	Вечер	Утро	День	Вечер
В покое									
К	5 (3; 6)	6 (4; 7)	4 (3; 7)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (0; 2)
ОР-1	3 (3; 6)	5 (3; 8)	5 (3; 7)	2 (2; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 2)	2 (1; 2)	2 (1; 2)
ОР-2	3 (2; 5)	4 (2; 6)	3 (1; 4)	2 (1; 3)	1 (0; 2)	1 (0; 2)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (0; 1)
ОР-3	4 (2; 6)	5 (3; 6)	5 (3; 6)	3 (1; 3)	2 (1; 3)	1 (1; 3)	1 (1; 2)	1 (1; 2)	1 (1; 2)
При кашле или движении									
К	6 (3; 7)	7 (6; 8)	5 (4; 8)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 4)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)
ОР-1	4 (4; 8)	7 (4; 8)	6 (4; 8)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 4)
ОР-2	4 (3; 7)	5 (3; 7)	4 (3; 6)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	3 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)
ОР-3	6 (3; 7)	6,5 (5; 8)	6 (5; 7)	4 (3; 4)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)

Таблица 4. Распределение больных по интенсивности боли после операции, $p > 0,05$; n (%)

Группа исследования и баллы ЦРШ	Сразу после пробуждения	Через 2 ч	Вечер	Утро	День	Вечер	Утро
В покое							
К	0-3	10 (40)	5 (20)	12 (48)	21 (84)	23 (92)	25
	> 3	15 (60)	20 (80)	13 (52)	4 (16)	2 (8)	0
OP-1	0-3	14 (56)	9 (36)	9 (36)	22 (88)	22 (88)	25
	> 3	11 (44)	16 (64)	16 (64)	3 (12)	3 (12)	0
OP-2	0-3	15 (60)	12 (48)	17 (68)	24 (96)	24 (96)	25
	> 3	10 (40)	13 (52)	8 (32)	1 (4)	1 (4)	0
OP-3	0-3	12 (48)	7 (28)	7 (28)	22 (88)	23 (92)	25
	> 3	13 (52)	18 (72)	18 (72)	3 (12)	2 (8)	0
При кашле или движении							
К	0-4	11 (44)	4 (16)	10 (40)	16 (64)	18 (72)	25
	> 4	14 (56)	21 (84)	15 (60)	9 (36)	7 (28)	0
OP-1	0-4	14 (56)	9 (36)	9 (36)	18 (72)	18 (72)	23 (92)
	> 4	11 (44)	16 (64)	16 (64)	7 (28)	7 (28)	2 (8)
OP-2	0-4	15 (60)	12 (48)	15 (60)	22 (88)	23 (92)	25
	> 4	10 (40)	13 (52)	10 (40)	3 (12)	2 (8)	0
OP-3	0-4	11 (44)	4 (16)	5 (20)	19 (76)	20 (80)	24 (96)
	> 4	14 (56)	21 (84)	20 (80)	6 (24)	5 (20)	1 (4)

Таблица 5. Доля больных, получивших анальгетики (в скобках указана средняя суточная доза в мг, $M \pm sd$), $p > 0,05$

Группа исследования и препарат	1-й день	2-й день	3-й день	
К	промедол	100 % (43 ± 17)	64 % (21 ± 5)	4 % (20 ± 0)
	кеторол	100 % (90 ± 0)	100 % (90 ± 0)	8 % (60 ± 0)
	трамал	52 % (250 ± 95)	52 % (250 ± 62)	44 % (191 ± 83)
OP-1	промедол	100 % (43 ± 13)	72 % (20 ± 0)	12 % (20 ± 0)
	кеторол	100 % (90 ± 0)	100 % (90 ± 0)	12 % (60 ± 0)
	трамал	16 % (200 ± 0)	16 % (300 ± 0)	36 % (156 ± 73)
OP-2	промедол	100 % (46 ± 19)	72 % (20 ± 0)	12 % (20 ± 0)
	кеторол	100 % (90 ± 0)	100 % (90 ± 0)	8 % (45 ± 21)
	трамал	20 % (260 ± 114)	24 % (200 ± 90)	36 % (200 ± 87)
OP-3	промедол	100 % (48 ± 10)	84 % (23 ± 10)	16 % (20 ± 0)
	кетонал	100 % (200 ± 0)	100 % (200 ± 0)	12 % (100 ± 0)
	трамал	16 % (200 ± 0)	16 % (200 ± 0)	44 % (218 ± 87)

обрезания вместе с лигатурами, удаления катетера на следующий день при перевязке. У одной пациентки катетер слегка вытянулся из раны таким образом, что открылось проксимальное отверстие, и стала намокать повязка. У 2 пациенток после удаления катетера обнаружилось, что его просвет почти полностью тромбирован, проходимыми оставались лишь пара отверстий.

Случаев нагноения операционной раны, клинических признаков токсического системного действия наропина не зафиксировано.

Обсуждение

Терминология

В одной из статей, оценивая методику введения местного анестетика в рану, авторы отождествляют ее с инфильтрационной анестезией: «По сути, эту методику можно рассматривать как вариант продленной инфильтрационной анестезии» [5]. Мы полагаем, что существует принципиальная разница между этими 2 методами. При инфильтрационной анестезии главным является проникновение, инфильтрация, пропи-

тывание под давлением, «тугой ползучий инфильтрат» анестетика в области введения, в то время как для орошения (аппликации, ирригации, промывания) характерно лишь нанесение на поверхность, соприкосновение анестетика с тканями. Неизвестно, какая часть анестетика при орошении способна проникнуть вглубь тканей, в то время как при инфильтрационной анестезии он распределен во всех слоях.

Эффективность метода

В ходе исследования нами были установлены факты, свидетельствующие об отсутствии непосредственной связи между введением наропина в рану и снижением боли:

1. При сильной боли после операции болюсное введение 0,2% (и даже 0,75%) наропина 10 мл в ирригационный катетер не оказывало ни малейшего облегчения.

2. Вынужденная отмена ирригации на 2-й день (например, при выпадении катетера) не приводила к усилению боли, как это бывает при раннем прекра-

Таблица 6. Эффективность введения местного анестетика в рану с целью обезболивания при акушерско-гинекологических вмешательствах (на основе систематизированного анализа рандомизированных контролируемых исследований с 1966 по 2006 г. [7])

Местный анестетик, режим инфузии, число наблюдений (n)	Расположение ирригационного катетера	Уровень боли по сравнению с контролем	Потребность в наркотических анальгетиках по сравнению с контролем	Источник
После операции кесарева сечения				
0,25% бупивакаин, 20 мл каждые 6 ч, 44 ч, n = 35 сравнительно с 0,9% натрия хлоридом, n = 35	между мышечной фасцией и подкожным слоем	меньше на одном этапе (18–24 ч после операции), далее эквивалентно	меньше на 25%	D.W. Mecklem, 1995 [8]
0,2% ропивакаин 24 ч РСА, n = 25 сравнительно с 0,9% натрия хлоридом, n = 25	над фасцией	меньше при движении в течение первых 6 ч, далее эквивалентно	меньше на 73%	B. Fredman, 2000 [9]
0,25% бупивакаин, 4 мл/ч, 48 ч, n = 20 сравнительно с 0,9% натрия хлоридом, n = 16	п/к после ушивания фасции 2 катетера	эквивалентно	меньше на 43%	V.A. Givens, 2002 [10]
После абдоминальной гистерэктомии				
0,25% бупивакаин 15 мл каждые 4 ч 48 ч, n = 22 сравнительно с 0,9% натрия хлоридом, n = 19	2 супраперитонеальных катетера	эквивалентно	эквивалентно	B.B. Kristensen, 1999 [11]
0,25% бупивакаин, РСА 24 ч, n = 18 сравнительно с 0,9% натрия хлоридом, n = 18	над фасцией	меньше при движении первые 4 ч, далее эквивалентно	меньше на 59%	E. Zohar, 2001 [12]
0,5% бупивакаин 2 мл/ч, 48 ч, n = 26 сравнительно с 0,9% натрия хлоридом, n = 26	между мышечной фасцией и подкожным слоем	эквивалентно	эквивалентно	W.M. Leong, 2002 [13]
0,25% левобупивакаин 5 мл/ч, 24 ч, n = 20 сравнительно с 0,9% натрия хлоридом, n = 20	интраперитонеально	меньше в течение первых 2 ч, далее эквивалентно	меньше на 31%	A. Gupta, 2004 [14]
0,5% бупивакаин 4 мл/ч, 72 ч, n = 40 сравнительно с 0,9% натрия хлоридом, n = 40	после ушивания фасции в глубине подкожных тканей	эквивалентно	эквивалентно	D.M. Kushner, 2005 [15]

шении эпидуральной анальгезии. После планового окончания орошения раны субъективных изменений в оценке боли также не происходило.

Возможно, отсутствие анальгетического эффекта было из-за того, что нарופן вводили в переднюю брюшную стенку, а основной источник боли заключался в ложе удаленной матки (операционный шов мало беспокоил больных и в контрольной группе). Трудно представить, что из надбрюшинного пространства нарופן мог попасть в зону перитонизации культи влагалища. Даже если анестетик каким-то образом достигал указанной болевой зоны, необходимо достаточно глубокое проникновение его вглубь тканей с тем, чтобы блокировать боль.

Не исключено, что обезболивающий эффект введения местных анестетиков в рану, обнаруживаемый в исследованиях, связан не с местноанестезирующим, а системным их противовоспалительным и анальгетическим действием [6]. По-видимому, этот системный, а не локальный эффект местного анестетика и выявляют авторы публикаций с положительным результатом (табл. 6).

При анализе литературных источников мы обратили внимание на то, что для оценки эффективности ирригации раны местным анестетиком гинекологические операции объединяют с акушерскими и даже урологическими и делают общий вывод [7]. Мы считаем, что источник боли (а также исходный гормональный и эмоциональный фон пациенток) после операции кесарева сечения и абдоминальной гистерэктомии имеют существенные различия, и поэтому разделили эти типы операций (табл. 6).

Если после кесарева сечения эффективность орошения раны в той или иной степени обнаруживали почти во всех исследованиях, то после абдоминальной гистерэктомии лишь в 2 работах из 5. Кроме того, величина этого дополнительного обезболивания невелика: в уровне боли находили разницу лишь на отдельных этапах первых часов, а снижение потребности в опиоидах составляло 31–59%. Понятно, что даже при положительном результате метод не может в полной мере ни устранить боль, ни позволить отказаться от наркотических анальгетиков.

Таким образом, обнаруженное в некоторых работах анальгетическое действие местных анестетиков, вводимых в рану после абдоминальной гистерэктомии,

безусловно, имеет академический интерес, однако на данный момент вряд ли может быть широко использовано в практических целях. На наш взгляд, идеальный метод, лежащий в основе послеоперационного обезболивания, должен быть предсказуемо эффективным (при соблюдении всех правил применения) не менее чем у 70–80% больных, безопасным для жизни, по возможности без отрицательных побочных влияний, желательно автономным (не требующим электроэнергии, трудозатрат медперсонала), продолжительным (не менее 72 ч), компактным (возможность активизации больных: лечебная гимнастика, вставание, ходьба). Исследуемый метод орошения раны 0,2% ропивакаином с расположением катетера в передней брюшной стенке после абдоминальной гистерэктомии не вызывает статистически значимого уменьшения уровня боли после операции и не снижает потребление системно применяемых анальгетиков, что не позволяет рекомендовать его ни в качестве основы послеоперационного обезболивания, ни для вспомогательной анальгезии.

Выводы

1. В течение первых 8–9 ч после абдоминальной гистерэктомии сильная боль (6–10 баллов) в покое отмечается у 52% больных, а при кашле и движении — у 60%, несмотря на проведение обезболивания, включающего в/м введение промедола, трамадола, кеторолака и в/в инфузий парацетамола.

2. В/м путь введения анальгетиков для купирования сильной боли в первые часы после абдоминальной гистерэктомии не способен обеспечить достаточного обезболивания.

3. При сильной послеоперационной боли в первые часы после указанных вмешательств болюсное введение 0,2% ропивакаина 10 мл в операционную рану через катетер, расположенный над брюшиной, не оказывает болеутоляющего действия.

4. Постоянное введение 0,2% ропивакаина со скоростью 8 мл/ч в течение 36 ч через многодырчатый катетер, расположенный в передней брюшной стенке над брюшиной, после абдоминальной гистерэктомии не вызывает статистически значимого снижения уровня боли на этапах после операции и не уменьшает потребность в анальгетиках по сравнению с контрольной группой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. ОЖРС 2009;1–2:76–80.
2. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического

применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2004. 64 с.

3. Jensen K., Kehlet H., Lund C.M. Postoperative recovery profile after elective abdominal hysterectomy: a prospective, observational study of a multimodal anaesthetic regime. EJA 2009;26(5):382–8.

4. Гаряев Р.В. Наркоз и обезболивание в онкогинекологии. ОЖРС 2010;3:50-6.
5. Уваров Д.Н., Земцовский М.Я., Волкова И.Г. и др. Введение местных анестетиков в рану: так ли нам нужен еще один метод обезболивания в оперативном акушерстве? Мат. IV съезда Федерации анестезиологов-реаниматологов Приволжского федерального округа «Анестезия и интенсивная терапия в специализированных областях». Н. Новгород, 2010. С. 113-114.
6. Hollmann M.W., Durieux M.E. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? *Anesthesiology* 2000;93:858-75.
7. Liu S.S., Richman J.M., Thirlby R.C. et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006; 203(6):914-32.
8. Mecklem D.W., Humphey M.D., Hicks R.W. Efficacy of bupivacaine delivered by wound catheter for post-caesarean section analgesia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:416-21.
9. Fredman B., Shapiro A., Zohar E. et al. The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation after Cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000;91:1436-40.
10. Givens V.A., Lipscomb G.H., Meyer N.L. A randomized trial of postoperative wound irrigation with local anesthetic for pain after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:1188-91.
11. Kristensen B.B., Chistensen D.S., Ostergaard M. et al. Lack of postoperative pain relief after hysterectomy using preperitoneally administered bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:576-80.
12. Zohar E., Fredman B., Phillipov A. et al. The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. *Anesth Analg* 2001;93:482-7.
13. Leong W.M., Lo W.K., Chiu J.W. Analgesic efficacy of continuous delivery of bupivacaine by an elastomeric balloon infusor after abdominal hysterectomy: a prospective randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;42:515-8.
14. Gupta A., Perniola A., Axelsson K. et al. Postoperative pain after abdominal hysterectomy: a double-blind comparison between placebo and local anesthetic infused intraperitoneally. *Anesth Analg* 2004;99:1173-9.
15. Kushner D.M., LaGalbo R., Connor J.P. et al. Use of a bupivacaine continuous wound infusion system in gynecologic oncology: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 106:227-33.

Клинико-иммунологический анализ специфической и сочетанной иммунотерапии больных раком шейки матки

Д.К. Кенбаева¹, А.Ф. Лазарев²

¹Городской онкологический диспансер, Астана, Республика Казахстан;

²Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Барнаул

Контакты: Динара Кумаровна Кенбаева dikenb@mail.ru

Целью исследования является сравнительная оценка эффективности 2 различных способов иммунотерапии больных раком шейки матки (РШМ). Обследованы 57 пациенток с РШМ III стадии, распределенные на 3 группы – сочетанной лучевой терапии, комбинации лучевой и специфической иммунотерапии, а также лучевой, специфической и адаптивной иммунотерапии. Клиническую эффективность лечения оценивали по показателям регрессии первичной опухоли и 3-летней выживаемости. Показано, что наибольшей клинической эффективностью обладает схема сочетанной иммунотерапии. Клинической эффективности лечения сопутствовала положительная динамика показателей клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: рак шейки матки, иммунотерапия, Ронколейкин

The clinical-immunological analysis of a specific and combined immunotherapy of patients with cervical cancer

D.K. Kenbayeva¹, A.F. Lazarev²

¹City Oncology Dispensary, Astana, Republic of Kazakhstan;

²Altai Branch, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Barnaul

Research objective is the comparative assessment of efficiency of two various ways of an immunotherapy of patients with cervical cancer. 57 patients with cervical cancer, the III stages, distributed on 3 groups – combined radiotherapy, a combination of a radiotherapy and specific immunotherapy, and also a radiotherapy, specific and adaptive immunotherapy are surveyed. Clinical efficiency of treatment was estimated by means of primary tumor regression and 3-year survival rate. The scheme of combined immunotherapy was shown to possess the most clinical efficiency. Positive dynamics of cell immunity indicators was accompanied to clinical efficiency of treatment.

Key words: cervical cancer, immunotherapy, Roncoleukin

Иммунотерапия больных раком шейки матки (РШМ) является редкой в клинической практике и обычно заключается в применении средств, оказывающих неспецифическое стимулирующее воздействие на различные иммунные механизмы [1, 2]. Разработки специфической иммунотерапии данной онкологической патологии до настоящего времени практически не осуществлялись, хотя РШМ не считается иммунорезистентной опухолью [3, 4].

В то же время иммунотерапевтические методы при соматических опухолях давно доказали свою состоятельность, притом не только клиническую, но и экономическую [5]. Существуют 2 основных вида иммунотерапии: специфическая и адаптивная. Согласно имеющимся классификациям, к специфической относят применение противораковых сывороток, т. е. комплекса специально полученных антител к антигенным детерминантам злокачественного новообразования. Хотя такой метод считается наиболее эффективным, использование его возможно далеко не всегда ввиду малой специфичности этих детерминант у множества новообразований. «Классической» адаптивной терапией считается применение способов активации клеточного иммунитета. Кроме того, су-

ществуют подходы, способствующие целенаправленной активации иммунокомпетентных клеток в отношении тканей новообразований, которые мы, как некоторые другие авторы, склонны относить скорее к специфическим, нежели адаптивным способам. Один из них использован в настоящем исследовании, целью которого является сравнительная оценка эффективности 2 различных способов иммунотерапии больных РШМ.

Материалы и методы

В исследование включены больные РШМ с III клинической стадией ($n = 57$), в возрасте от 40 до 65 лет, средний возраст пациенток: $50,9 \pm 1,5$ года.

Критерии включения больных в исследование предусматривали наличие клинико-морфологически верифицированного диагноза, информированного согласия на проведение лечения, включающего сочетанную лучевую терапию (СЛТ) и иммунотерапию, анонимное использование полученных данных для научного анализа и для опубликования.

Во всех группах проводилась СЛТ, включающая дистанционную γ -терапию в статическом или подвижном режиме на область первичной опухоли и зоны

возможного параметрального и лимфогенного распространения. Суммарная очаговая доза в точке В от дистанционного облучения – 38–40 Гр. Второй компонент СЛТ – внутриволостное облучение – осуществлялся методом введения метрокоल्पостатов и радиоактивных источников низкой активности до суммарной очаговой дозы 50–60 Гр в точке А или источников высокой активности (последовательное автоматизированное введение на аппарате «Агат-В» с фракционированием по 5 Гр, 10 сеансов).

В обеих группах иммунотерапии применена методика специфической иммунотерапии (СИТ), заключающейся в активации иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов) и их стимуляции опухолевым антигеном *in vitro* с последующей реинфузией в системный кровоток ($n = 37$), в том числе основная группа 2 ($n = 17$) и без адаптивной иммунотерапии (АИТ) ($n = 20$). Комбинированная иммунотерапия (основная группа 2 – 17 больных) также предусматривала одновременное применение АИТ в виде препарата системной энзимотерапии Флогэнзим® *per os* («Mugos Pharm», Германия) и препарата рекомбинантного интерлейкина-2 Ронколейкин® («Биотех», Россия). В контрольную группу были включены 45 практически здоровых женщин в возрасте от 30 до 62 лет, добровольцев, предварительно обследованных с использованием комплекса физикальных, инструментальных методов и прошедших полное иммунологическое обследование, не имевших согласно полученным данным никаких симптомов злокачественных новообразований, тяжелых соматических и острых заболеваний.

В начале исследования и на этапе завершения СЛТ было проведено определение объема опухоли по данным рентгеновской компьютерной томографии (Somatom 40, Siemens) или ультразвукового исследования (УЗИ), в качестве критерия оценки эффективности лечения использована динамика объема опухоли.

Критерии иммунологического обследования, учитывая современные сведения по противоопухолевой иммунной защите, включали определение на проточ-

ном цитометре некоторых показателей клеточного звена. В частности, проанализировано содержание в крови больных лимфоцитов следующих кластеров дифференцировки: зрелые Т-лимфоциты – CD3+ (диагностикум – Beckman Coulter, № А07746); Т-хелперы – CD3+CD4+ (Beckman Coulter, № А07750); Т-супрессоры и киллеры – CD3+CD8+ (Beckman Coulter, № А07757); натуральные киллеры – CD3–CD56+CD16+ (Beckman Coulter, № А07735); Т-киллеры – CD3+CD56+CD16+ (Beckman Coulter, № А07415).

При дальнейшем проспективном наблюдении определялось развитие рецидивов заболевания (возобновления опухолевого роста) и/или отдаленных метастазов, а также 3-летняя выживаемость. Срок наблюдения за больными составлял ≥ 4 лет после проведения курса СЛТ (в среднем $4,9 \pm 0,2$ года).

Статистическая обработка результатов осуществлялась путем определения значимости различий абсолютных и относительных показателей между группами по критерию Стьюдента, при несоблюдении граничных требований параметрического анализа (нормальность распределения, равенство дисперсий) – по критерию Манна–Уитни.

Результаты исследования

Одним из основных факторов консервативного лечения больных РШМ, влияющих на прогноз, является чувствительность новообразования, проявляющаяся степенью регрессии первичной опухоли при проведении терапии. Полученные нами в зависимости от схемы лечения данные по этому показателю представлены в табл. 1.

У обследованных больных группы сравнения в одинаковом числе случаев наблюдалось уменьшение объема опухоли на 50 % и 50–75 %, и только 25 % пришлось на максимальную степень клинической эффективности СЛТ.

При дополнительном применении СИТ в большей части случаев отмечалась максимальная степень (> 75 %) уменьшения объема опухоли и ее полная ре-

Таблица 1. Степень регрессии первичной опухоли у обследованных больных РШМ в зависимости от проводимого лечения (%)

Группа больных	Степень регрессии опухоли					
	< 50%		50–75%		> 75%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения, $n = 20$	8	$40,0 \pm 10,5$	7	$35,0 \pm 10,2$	5	$25,0 \pm 9,6$
Основная группа 1, $n = 20$	5	$25,0 \pm 10,1$	6	$30,0 \pm 10,7$	9	$45,0 \pm 11,3$
Основная группа 2, $n = 17$	3	$17,6 \pm 9,2$	4	$23,5 \pm 10,3$	10	$58,8 \pm 11,9^*$

*Различия с группой СЛТ статистически значимы, $p < 0,05$.

Таблица 2. Особенности показателей клеточного звена иммунитета у больных РШМ III стадии при проведении СИТ в сочетании с АИТ

Показатели	Количество лимфоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) в различных группах пациентов			
	Контрольная группа, $n = 45$	Группы больных РШМ III стадии		
		сравнения, $n = 20$	основная № 1, $n = 20$	основная № 2, $n = 17$
Лимфоциты общие	$2,10 \pm 0,09$	$1,53 \pm 0,10^*$	$1,57 \pm 0,09^*$	$1,95 \pm 0,09$
CD3+	$1,45 \pm 0,06$	$1,02 \pm 0,06^*$	$1,08 \pm 0,06^*$	$1,41 \pm 0,06^\#$
CD3+CD4+	$0,89 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,06^*$	$0,73 \pm 0,05$	$0,88 \pm 0,05^\#$
CD3+CD8+	$0,39 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,02^*$	$0,30 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,02$
CD3–CD56+CD16+	$0,17 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01^*$	$0,10 \pm 0,01^*$	$0,15 \pm 0,01^\#$
CD3+CD56+CD16+	$0,11 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01^*$	$0,06 \pm 0,01^{**}$	$0,10 \pm 0,01^\#$

*Статистическая значимость различий с контролем.

^\#Статистическая значимость различий с группой сравнения, $p < 0,05$.

дукция, при этом доля пациентов с меньшей степенью регрессии уменьшилась.

При использовании сочетания СЛТ + СИТ + АИТ минимальная степень регрессии была выявлена только в 17,6% случаев, а максимальная эффективность отмечалась в 58,8% (различия с группой СЛТ статистически значимы, $p < 0,05$).

Особенности исследованных иммунологических показателей представлены в табл. 2.

Содержание общих лимфоцитов в крови больных группы СИТ + АИТ не имело значимых различий с контролем, превышая при этом на 24,2% показатель основной группы 1 и на 27,5% – группы сравнения ($p < 0,05$). Статистически значимое превышение числа CD3+ над показателями группы сравнения и основной группы 1 составило 38,2% и 30,6% соответственно ($p < 0,05$).

В результате проведения СИТ на фоне АИТ наблюдалась полная нормализация содержания в крови Т-лимфоцитов-хелперов. Превышение по абсолютному показателю над группой сравнения было статистически значимым и составило 27,5% ($p < 0,05$).

Отмечавшееся при лечении снижение абсолютно и относительного числа натуральных киллеров и НКТ-клеток было в значительной степени скомпенсировано при лечении. Степень превышения по отношению к группе сравнения по содержанию натуральных киллеров при применении СИТ составила 25,3%, СЛТ – 87,4% ($p < 0,05$; $p < 0,01$), значимых различий с контролем не наблюдалось только при СЛТ.

По содержанию НКТ-клеток в основной группе 2 не было различий с контролем и наблюдалось значимое превышение над группой сравнения (на 150,7%, $p < 0,01$).

Таким образом, численные показатели клеточного звена иммунной системы свидетельствуют о позитив-

ном влиянии иммуноориентированной терапии, применяемой на фоне СЛТ. В табл. 3 показана частота рецидивов и метастазов у больных РШМ III стадии.

При РШМ III клинической стадии отмечалось снижение частоты рецидивов при проведении СИТ более чем в 1,5 раза, а при дополнительном назначении АИТ – в 3,5 раза ($p < 0,05$). Более чем

Таблица 3. Частота развития рецидивов и поздних метастазов РШМ III стадии в зависимости от проводимого лечения (в течение 2 лет наблюдения)

Группа больных	Рецидивы		Поздние метастазы	
	абс.	%	абс.	%
Группа сравнения, $n = 20$	11	55,0	7	35,0
Основная группа 1, $n = 20$	6	30,0	3	15,0
Основная группа 2, $n = 17$	3	17,6*	2	11,8

*Различия с группой СЛТ статистически значимы, $p < 0,05$.

Таблица 4. Сравнительный анализ 3-летней выживаемости больных обследованных групп в зависимости от проведенного лечения

Группа больных	Число выживших больных	
	абс.	%
Группа сравнения, $n = 20$	12	$60,0 \pm 10,5$
Основная группа 1, $n = 20$	15	$75,0 \pm 9,9$
Основная группа 2, $n = 17$	15	$88,2 \pm 7,8$

в 2 раза снижалась частота поздних метастазов у больных подгруппы СЛТ + СИТ. Дополнительное включение рекомбинантного интерлейкина-2 (АИТ) в схему лечения (СЛТ + СИТ) способствовало трехкратному снижению частоты рецидивов и поздних метастазов по сравнению с традиционной терапией ($p < 0,05$).

По отношению к группе сравнения превышение 3-летней выживаемости в основной группе 1 составило 25,0 %, в основной группе 2 – 47,1 %, а между группами иммунотерапии – 17,6 % в пользу группы 2.

Таким образом, комплексное лечение РШМ III стадии, включающее лучевую и иммунотерапию (специфическую и адаптивную), приводит к достоверному увеличению клинической эффективности. Наиболее значимый эффект наблюдается при включении в адаптивную иммунотерапию рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина®), что приводит, наряду с нормализацией показателей клеточного звена иммунитета, к достоверному уменьшению объема опухоли, снижению числа рецидивов и метастазов и повышению 3-летней выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуськова Е.А., Златник Е.Ю., Загора Г.И. Применение Ронколейкина и Реаферона для биотерапии рецидивного и генерализованного рака шейки матки. Росс биотерапевтич журнал 2008;7(1):39–40.
2. Танатова З.А. Особенности и повышение эффективности лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин в регионе Семипалатинского ядерного полигона. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Астана, 2007; 44 с.
3. Bermúdez-Morales V.H., Peralta-Zaragoza O., Madrid-Marina V. Gene therapy with cytokines against cervical cancer. Salud Publica Mex 2005; 47(6):458–68.
4. Michelin M.A., Murta E.F. Potential therapeutic vaccine strategies and relevance of the immune system in uterine cervical cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2008; 29(1):10–8.
5. Plate J. Clinical trials of vaccines for immunotherapy in pancreatic cancer. Expert Rev Vaccines 2011;10(6):825–36.

Оптимальные циторедуктивные операции у больных распространенным раком яичников (опыт отделения)

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов, А.Н. Грицай, Н.С. Кержковская
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Наталья Геннадьевна Кормош nkormosh@hotmail.com

Выполнен клинический анализ течения заболевания у 101 больной диссеминированным раком яичников (РЯ), находившихся в хирургическом отделении № 8 НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период 1998–2007 гг. и продолживших наблюдение и лечение до марта 2012 г. Медиана длительности прослеженности составила 32 мес. Доля больных с III–IV стадией составляла 87%. Показано, что оптимальная циторедуктивная операция выполнима у 21 (20,8%) больной на I-м этапе комбинированного лечения и у 20 (19,8%) пациенток после проведения неоадъювантной химиотерапии (ХТ). Максимальные показатели выживаемости (с медианой 87,7 мес) достигнуты у 21 больной, у которых выполнена оптимальная операция, при этом опухоль высокочувствительна к ХТ производными платины. Сделан вывод, что для повышения результатов лечения необходимо улучшение диагностики заболевания.

Ключевые слова: неоадъювантная химиотерапия, рак яичников, оптимальная циторедуктивная операция

Optimal cytoreductive surgery in patients with disseminated ovarian cancer (the department's experience)

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov, A.N. Gritsai, N.S. Kerzhkovskaya
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

One hundred and one patients with disseminated ovarian cancer (OC) treated at Surgery Department Eight, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 1998–2007 and continued to be followed up and treated till March 2012 were examined to make a clinical analysis of the course of the disease. Median follow-up was 32 months. The proportion of patients with Stages III–IV OC was 87%. Optimal cytoreductive surgery was shown to be possible in 21 (20.8%) patients during Stage 1 combination therapy and in 20 (19.8%) patients after neoadjuvant chemotherapy (CT). The maximum survival rates (with a median of 87.7 months) were achieved in 21 patients who had undergone optimal surgery and had a tumor that is highly susceptible to CT with platinum derivatives. It is concluded that it is necessary to improve the diagnosis of the disease for increasing treatment results.

Key words: neoadjuvant CT, ovarian cancer, optimal cytoreductive surgery

Введение

В последние годы многочисленные ретроспективные исследования показали, что адекватным объемом циторедуктивной операции (ЦРО) у больных диссеминированным раком яичников (РЯ) может быть только максимальное удаление метастазов без макроскопически определяемой остаточной опухоли. Это послужило поводом для разногласий между хирургами и химиотерапевтами касательно объема первичной ЦРО и роли неоадъювантной химиотерапии (ХТ) у больных диссеминированным РЯ. Самый сложный вопрос — является ли пациентка с диссеминированным процессом кандидатом на первичную ЦРО или же на неоадъювантную терапию?

Показано, что ЦРО с остаточными диссеминатами до 1 см имеет ограниченную прогностическую значимость, а у больных, у которых после операции оставлены узлы > 2 см, прогноз исхода заболевания не зависит от размера остаточной опухоли [*]. Это свидетельствует о том, что больные не получают реальной пользы от неоптимально выполненных ЦРО.

Где баланс между исходной распространенностью опухолевого процесса и мастерством хирурга? Какой должна быть последовательность лечебных мероприятий при диссеминированном РЯ? В этой работе мы сосредоточили внимание на поиске ответов.

Материалы и методы

В исследование были включены первичные больные с распространенным эпителиальным РЯ ($n = 101$), находившиеся в хирургическом отделении № 8 НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период 1998–2007 гг. и продолживших наблюдение и лечение до марта 2012 г. Медиана длительности прослеженности составила 31,6 мес.

Единственным критерием включения больных в исследование была госпитализация в отделение и верификация диагноза. Любые осложнения и побочные эффекты, возникшие в процессе лечения, не являлись поводом для исключения из исследования. У всех больных диагноз был верифицирован гистологически. Стадия заболевания определялась данными обследо-

вания, интраоперационными находками и основывалась на классификации FIGO. Критерием оптимальности являлся максимальный размер остаточной опухоли до 1 см.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Кумулятивная общая выживаемость изучена с помощью монофакторного анализа с построением кривых Каплана–Майера. В дальнейшем проводили многофакторный регрессионный анализ Кокса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Клиническая характеристика больных диссеминированным РЯ, включенных в исследование

Средний возраст больных на момент постановки диагноза составлял 54 года. Основными жалобами при первичном обращении были боли ($n = 27$) и увеличение живота в размерах ($n = 41$). Длительность жалоб составляла в среднем 3 мес до постановки диагноза. Размеры первичной опухоли яичников составляли в среднем 13 см.

У всех пациенток диагноз был верифицирован гистологически. По морфологической структуре опухоли были представлены аденокарциномой: серозно-сосочкового типа ($n = 79$), муцинозного ($n = 8$), эндометриоидного ($n = 9$), мезонефроидного ($n = 3$), смешанного ($n = 2$). Степень дифференцировки опухоли определена в 61 случае. У 16 пациенток опухоль состояла из клеток различной степени дифференцировки, у 14 – преимущественно из высокодифференцированных и еще у 31 – низкодифференцированных.

Распределение больных по стадиям злокачественного процесса представлено в табл. 1. У 32 (31,7%) больных диагностирована IV стадия. У 56 больных диагностирована IIIc стадия процесса.

Выбор 1-го этапа комбинированного лечения был основан на данных обследования о распространенности опухолевого процесса, общем состоянии и возрасте пациентки, а также наличии и тяжести сопутствующей патологии. Распределение первичных больных на операцию или ХТ: 48 пациенток были оперированы на 1-м этапе комбинированного лечения, и 48 больных получили ХТ. От предложенного лечения

Таблица 1. Характеристика больных по стадиям заболевания в зависимости от этапности комбинированного лечения

Стадия	Всего больных	Операция, n (%)	ХТ, n (%)	Отказ, n (%)
IIb	4	4	–	–
IIc	2	2	–	–
IIIa	3	3 (100)	–	–
IIIb	4	2 (50)	2 (50)	–
IIIc	56	29 (51,8)	24 (42,8)	3 (5,4)
IV	32	8 (25)	22 (68,7)	2 (6,3)
<i>Итого</i>	101	48 (47,5)	48 (47,5)	5 (5,0)

Таблица 2. Влияние сопутствующих заболеваний на выбор этапности комбинированного лечения

Сопутствующая патология	Всего больных	Операция, n (%)	ХТ, n (%)	Отказ, n (%)
Нет	29	20 (69)	8 (27,6)	1 (3,4)
Сердечно-сосудистая	17	5 (29,4)	11 (64,7)	1 (5,9)
Почечная	8	4 (50,0)	4 (50,0)	–
Желудочно-кишечный тракт	12	5 (41,7)	7 (58,3)	–
Сочетанная	31	10 (32,3)	18 (58,1)	3 (9,7)
Персистирующий гепатит В	2	2 (100,0)	–	–
Холцисто-панкреатит	2	2 (100,0)	–	–
<i>Итого</i>	101	48	48	5

Таблица 3. Схемы и оценка эффективности неoadъювантной ХТ у больных с распространенным РЯ

Схема ХТ	n	Максимальный эффект		
		прогрессирование/стабилизация	стабилизация	частичная регрессия
САР	6	1	1	4
ТС	9	2	2	5
СС/РС	9/13	1/3	1/2	7/8
С	11	5	2	4
<i>Итого</i>	48	12	8	28

Примечание. САР – цисплатин + доксорубин + циклофосфан; ТС – паклитаксел + карбоплатин; СС/РС – карбоплатин/цисплатин + циклофосфан; С – карбоплатин в монорежиме.

Таблица 4. Объемы хирургических вмешательств у больных с диссеминированным РЯ

Вид операции	Первичная ЦРО, n (%)	Промежуточная ЦРО, n (%)
Пробная лапаротомия	3 (6,3)	3 (8,3)
Удаление придатков матки с/без удаления большого сальника	8/1 (18,8)	4 (11,1)
Удаление большого сальника	5 (10,4)	0
Надвлагалищная ампутация матки с придатками	2 (4,2)	2 (5,6)
Экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника	27 (56,3)	27 (75,0)
Экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника + регионарная лимфаденэктомия	2	–
<i>Итого</i>	48	36

отказались 5 больных с верифицированным распространенным РЯ.

Из 32 больных с IV стадией заболевания на 1-м этапе комбинированного лечения было оперировано 25% ($n = 8$) пациенток. Как видно из табл. 1, начинали лечение с ХТ преимущественно больные с IV стадией.

Влияние сопутствующих заболеваний при принятии решения о тактике лечения определяется прежде всего выраженностью последних и общим состоянием пациентки (табл. 2). С возрастом количество сопутствующих заболеваний увеличивается, однако различий по возрасту в зависимости от тактики лечения не было получено. Так, средний возраст пациенток, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, составлял 54 года, а из группы с ХТ – 53 года.

Больным без сопутствующих заболеваний в 2 раза чаще начинали лечение с хирургического вмешательства.

Всем пациенткам, у которых по данным обследования и осмотра опухолевый процесс был расценен как неоперабельный, была назначена ХТ производными платины: в комбинации с таксанами ($n = 9$), с антрациклинами и циклофосфаном ($n = 6$), циклофосфа-

ном ($n = 22$), монорежим карбоплатином ($n = 11$). Из 48 пациенток, на 1-м этапе получавших ХТ, 12 (25%) пациенток не были оперированы. Из них 3 пациентки с прогрессированием заболевания после 1–4 курсов ХТ умерли от острой сердечно-сосудистой недостаточности ($n = 2$) и тромбоэмболии легочной артерии ($n = 1$); 1 пациентка с прогрессированием заболевания после 4-го курса ХТ 1-й линии смогла продолжить ХТ 2-й линии; 8 больных с положительным эффектом (в рамках стабилизации) на первых 4 курсах ХТ, у которых, по данным обследования, опухолевый процесс не достиг операбельного состояния, продолжили лечение по той же схеме до 8–10 циклов с нарастанием противоопухолевого эффекта до частичной ($n = 6$), полной ($n = 2$) клинической ремиссии. Оставшимся 36 женщинам после проведения 2–5 курсов ХТ выполнена промежуточная ЦРО. Клинический эффект предоперационной ХТ расценен как частичная регрессия в 28 случаях, как стабилизация – в 8 (табл. 3).

В результате проведенной ХТ 75% ($n = 27$) больных удалось выполнить экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника (табл. 4). В 3 слу-

Таблица 5. Характер первичной/промежуточной ЦРО в зависимости от находок при интраоперационной ревизии (опухолевого процесса)

Этап операции	Характеристики опухоли			
	Первичная ЦРО, n = 48		Промежуточная ЦРО, n = 36	
	оптимальная, n = 21	неоптимальная, n = 27	оптимальная, n = 20	неоптимальная, n = 16
Размер первичной опухоли (см)*	14,0 (5–22)	16,2 (4–30)	8,0 (0–16)	9,6 (3–24)
Подвижность опухоли:				
есть	12 (57,1%)	3	16 (80%)	4
нет	9	24 (88,9%)	4	12 (75%)
Метаастазы в большой сальник:				
есть	15 (71,4%)	20 (74,1%)	13 (65%)	14 (87,5%)
нет	6	7	7	2
Метаастазы по брюшине малого таза:				
есть	18 (85,7%)	25 (92,6%)	9 (45,0%)	15 (93,7%)
нет	3	2	11	1
Париетально:				
есть	4	18 (66,6%)	3	8 (50%)
нет	17 (81%)	9	17 (85%)	8
Висцерально:				
есть	4	15 (55,6%)	3	7 (43,7%)
нет	17 (81%)	12	17 (85%)	9
Диафрагма:				
есть	13 (62%)	17 (63%)	4	8 (50%)
нет	8	10	16 (80%)	8
Площадь (у. е.)	1,9 (0–4)	2,5 (0–4)	0,7 (0–3)	2,4 (0–4)
Размер внутрибрюшинных метастазов (см)*	0,5 (0–1)	2,5 (0–10)	0,1 (0–0,5)	1,7 (0,1–4)
Характер метастазов:				
сливные	9	7	3	6
отдельные	10	19	7	9
нет	2 (9,5%)	1 (3,7%)	10 (50%)	1 (6,2%)
Макроскопическое поражение ЛУ	2	12	0	3
Размер первичной остаточной опухоли (см)*	0	7,4 (0–20)	0	5,0 (0–15)
Патоморфоз:				
выраженный			8 (40%)	3 (18,7%)
умеренный			5	6
слабый			7	7

*Размеры представлены в виде медианы (минимум – максимум).

чаях осуществить ЦРО не удалось, а значит, ошибка в принятии решения о выполнении ЦРО на 2-м этапе комбинированного лечения составила 8,3%. В остальных случаях выполнено максимальное удаление опухолевых масс, при котором только в 2 (5,6%) случаях большой сальник не был удален.

Из 48 больных, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, у 27 (56,3%) пациенток удалось выполнить экстирпацию матки с придатками и удаление большого сальника. В 3 случаях выполнить ЦРО не представлялось возможным, следовательно, ошибка в принятии решения о выполнении операции

на 1-м этапе комбинированного лечения составила 6,3%. В остальных случаях выполнена ЦРО, при которой у 5 (10,4%) пациенток было возможным только удаление большого сальника, в 3 случаях большой сальник не удален.

Для оценки выполненных оперативных вмешательств с точки зрения оптимальной ЦРО был выполнен анализ находок при интраоперационной ревизии (табл. 5).

Оптимальная ЦРО чаще выполнялась при подвижной относительно тазовых структур первичной опухоли яичников, при этом размер первичной опухоли

не имел существенного значения. Так, при первичной ЦРО у больных, которым выполнена оптимальная операция, размер опухолевого конгломерата в малом тазу был 14 см, что было незначительно меньше, чем у пациенток, оперированных неоптимально, у которых размер первичной опухоли достигал 16 см. Аналогичные данные получены при проведении промежуточной ЦРО, при которой размеры первичной опухоли составляли 8 и 10 см соответственно. В то же время опухоль была подвижной у 57,1 и 80% больных, оперированных оптимально; неподвижной — у 88,9 и 75% пациенток, оперированных неоптимально, при первичной/промежуточной ЦРО, соответственно. Причиной этому был инфильтративный рост опухоли, что в большинстве случаев приводило к образованию единого конгломерата опухоли с органами и структурами малого таза.

Метастазирование в большой сальник отмечено в большинстве случаев, и практически не влияло на возможность выполнения оптимальной операции.

Метастатическое поражение брюшины малого таза было значимым только для промежуточных ЦРО: наличие диссеминатов по брюшине малого таза отмечено в 45% случаев во время оптимальной ЦРО, а при неоптимальной — в 93,7% случаев. Аналогичную значимость имел факт обнаружения метастазов по диафрагме у больных после неoadьювантной ХТ: при их отсутствии в 80% случаев выполнена оптимальная ЦРО, а при наличии — в 50% случаев операция носила неоптимальный характер.

Наибольшую значимость для выполнимости оптимальной ЦРО, как первичной, так и промежуточной, имел факт наличия диссеминатов по висцеральной и париетальной брюшине. Так, при отсутствии метастазов по париетальной брюшине ЦРО была оптимальной в 81% случаев при первичной и в 85% случаев при промежуточной ЦРО. Так же, при визуальной неизменной висцеральной брюшине, в 81% выполнена оптимальная первичная и в 85% — оптимальная промежуточная ЦРО.

Комплексная оценка поражения различных отделов брюшины брюшной полости произведена нами по критерию «площадь», под которой подразумевалась сумма пораженных метастазами отделов брюшины. Для этого вся брюшина разделена на 4 условные зональные единицы площади: париетальная, висцеральная, малый таз и диафрагма. При этом тотальный канцероматоз брюшины соответствовал 4 условным зональным единицам поражения, а изолированное изменение брюшины — 1. Наибольшая площадь поражения соответствовала неоптимальной операции: 2,5 и 2,4 условных зональных единиц площади пораженной метастазами брюшины наблюдались при первичной/промежуточной ЦРО. Не измененная опухолью брюшина чаще обнаруживалась во время

оптимальной промежуточной ЦРО — у 50% больных, а при первичной ЦРО — только у 2 (9,5%) пациенток.

Размеры внутрибрюшинных метастазов использованы нами в качестве одного из критериев определения оптимальности выполненной операции, поэтому сравнительный анализ возможен только между группами пациенток, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, и после проведения нескольких курсов ХТ. Как и ожидалось, размеры метастазов были меньше у пациенток, оперированных после ХТ (0,1 и 1,7 см), чем у первично оперированных, у которых эти размеры составляли 0,5 и 2,5 см при оптимальной/неоптимальной ЦРО соответственно; однако распространенность этих метастазов по брюшине практически не различалась в обеих группах оперированных неоптимально, а также в группах больных, оперированных оптимально на 1-м этапе комбинированного лечения.

При ревизии брюшной полости увеличенные забрюшинные лимфоузлы (ЛЮ) чаще выявлялись в сочетании с массивным поражением брюшины, что делало нецелесообразным выполнение лимфаденэктомии, таких первичных больных было 12 (44,4%) и операция носила неоптимальный характер. Изолированное поражение ЛЮ без поражения брюшины было только у 1 пациентки; еще у 1 больной метастазы в ЛЮ сочетались с просовидными диссеминатами только по брюшине малого таза — этим больным была выполнена парааортальная и тазовая лимфаденэктомия в рамках первичной оптимальной ЦРО.

Патоморфологические данные о лечебном патоморфозе опухоли имелись у 36 больных, получивших предоперационную ХТ. Выраженный патоморфоз обнаружен у 8 (40%) из 20 больных, оперированных оптимально, и только у 3 (18,7%) из 16 больных, оперированных неоптимально.

Таким образом, оценивая больных, поступивших в отделение, мы отметили множественное поражение брюшины практически у всех пациенток, что ограничивало возможности оптимального хирургического лечения. Поэтому одним из критериев отбора на операцию наших пациенток являлась возможность максимального удаления первичного опухолевого конгломерата, большого сальника и отдельных, наиболее крупных метастазов.

Средняя кровопотеря во время первичной ЦРО составила 660 мл, промежуточной — 460 мл. В послеоперационном периоде наблюдались осложнения у 17 (35,4%) из 48 больных, которым выполнена первичная операция, и у 6 (16,6%) из 36 пациенток, которых оперировали после проведения ХТ. У больных, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, чаще развивались осложнения, требующие интенсивной терапии: почечная недостаточность — 1, печеночная недостаточность — 1, гнойно-септические осложнения — 3, тромбоз

Таблица 6. Характеристика больных диссеминированным РЯ по течению заболевания в зависимости от этапности комбинированного лечения

1-й этап лечения Тип рака	Всего больных	Операция, n (%)		ХТ	
		Первичная ЦРО	Оптимально/неоптимально	ХТ, n (%)	Промежуточная ЦРО Оптимально/неоптимально
Рецидивирующий	42	25 (59,5)	16/9	17 (40,6)	13/4
Резистентный	12	5 (41,7)	2/3	7 (58,3)	3/4
Персистирующий	15	4 (26,6)	1/3	11 (73,4)	3/0
Рефрактерный	22	11 (50)	1/10	11 (50)	1/7
Не оценены	5	3	1/2	2	0/1
Отказ от лечения	5	—	—	—	—
<i>Итого</i>	101	48	21/27	48	20/16

глубоких вен нижних конечностей – 2, парез кишечника – 3, острая язва 12-перстной кишки – 2, сочетанные осложнения – 4. В одном случае больная погибла на 4-е сутки после операции (тромбоэмболия легочной артерии). У больных после промежуточной ЦРО только в 3 случаях развились осложнения, требующие интенсивной терапии: сердечно-сосудистая недостаточность – 1, гнойно-септические осложнения – 1, острая язва 12-перстной кишки – 1, в остальных случаях наблюдались пиелонефрит – 2 и прикультевой инфильтрат – 1.

После первичной ЦРО 47 больным была назначена ХТ. Во всех случаях схема лечения включала препараты платины (цисплатин/карбоплатин): в монорежиме – 5 больных; в комбинации с циклофосфаном – 20 пациенток, с таксанами – 16 больных, с антрациклинами и циклофосфаном – 6 пациенток. Лечение в запланированном объеме (6 курсов) получили 30 пациенток. У 11 больных на фоне ХТ 1-й линии наблюдалось прогрессирование заболевания после проведения 2–6 курсов. Из 4 больных с неполным эффектом в 1-й линии ХТ у 3 лечение продолжено до 8 циклов.

После промежуточной ЦРО 35 больным была предложена ХТ по ранее проводимой схеме, и только у 1 больной с неоптимальной ЦРО и слабым лечебным патоморфозом клеток опухоли изменена схема ХТ с «цисплатин + циклофосфан» на «паклитаксел + карбоплатин». Лечение в запланированном объеме 3–4 послеоперационных курса получили 24 пациентки с клиническим эффектом в виде полной регрессии опухолевого процесса.

Важность хирургического этапа в комбинированном лечении демонстрирует табл. 6. Так, из 42 больных диссеминированным РЯ и с рецидивирующим течением заболевания 29 (69%) пациенток оперированы в оптимальном объеме: при первичной и промежуточной ЦРО – 16 и 13 больных соответственно. С другой стороны, из 41 оптимально выполненных операций

больным диссеминированным РЯ у 11 (26,8%) пациенток наблюдалось неблагоприятное течение заболевания: рефрактерное – у 2, персистирующее – у 4, резистентное – у 5. В то время как из 43 больных, оперированных в неоптимальном объеме, у 13 пациенток удалось достичь не только полной регрессии опухоли, но и длительной ремиссии. Это, в свою очередь, свидетельствует о важности другого этапа комбинированного лечения и чувствительности к ХТ.

Медиана общей выживаемости всей анализируемой группы составляла 31,4 мес. Более 5 лет прожила 21 пациентка; медиана общей выживаемости этих больных составила 88 мес при медиане времени до прогрессирования 66 мес. Менее 1 года прожили 22 больные; медиана общей продолжительности жизни этих больных составила 6 мес. Медиана продолжительности жизни 5 больных, не получавших противоопухолевую терапию, составила 5 мес.

Влияние клинических факторов на результаты лечения

При лечении больных диссеминированным РЯ приходится оценивать многие факторы. Для того чтобы определить их влияние на результаты лечения, был выполнен факторный анализ. При проведении однофакторного анализа свою значимость показали: сопутствующие заболевания, выбор метода лечения на 1-м этапе, оптимальность операции, эффективность 1-й линии ХТ. Незначимыми оказались стадия опухолевого процесса, возраст на момент постановки диагноза и гистотип опухоли (табл. 7). Этот факт может быть объяснен составом больных, включенных в настоящее исследование, – у 88 (87,1%) из 101 пациентки на момент поступления диагностирована III и IV стадия РЯ; у 79 из 101 больной опухоль по гистологическому строению соответствовала серозной аденокарциноме.

Самыми значимыми факторами, влияющими на общую выживаемость, оказались: эффективность ХТ

Таблица 7. Влияние клинических факторов на общую выживаемость больных диссеминированным РЯ по данным однофакторного анализа (n=101)

Клинические факторы	HR (95% CI)	p
Стадия (IIb,c + IIIa-c vs IV)	1,27 (0,79–2,02)	0,31
Гистотип опухоли (серозная аденокарцинома vs все остальные)	0,81 (0,46–1,46)	0,50
Сопутствующие заболевания (есть vs нет)	2,01 (1,19–3,40)	0,009
1-й этап лечения (операция vs ХТ)	0,56 (0,35–0,89)	0,014
Возраст на момент постановки диагноза (≤ 50 vs > 50 лет)	1,24 (0,85–2,09)	0,20
Оптимальность операции (оптимальная vs неоптимальная)	0,25 (0,15–0,41)	$< 0,001$
Эффективность 1-й линии ХТ (полная клиническая регрессия vs частичная, стабилизация, прогрессирование)	0,12 (0,07–0,21)	$< 0,0001$

Таблица 8. Влияние клинических факторов на выживаемость больных диссеминированным РЯ по данным многофакторного регрессионного анализа Кокса

Клинические факторы	HR (95% CI)	p
Сопутствующие заболевания (есть vs нет)	1,27 (0,69–2,33)	0,44
1-й этап лечения (операция vs ХТ)	0,60 (0,36–1,01)	0,052
Оптимальность операции (оптимальная vs неоптимальная)	0,33 (0,19–0,59)	0,0002
Эффективность 1-й линии ХТ (полная клиническая регрессия vs частичная, прогрессирование)	0,17 (0,09–0,32)	$< 0,0001$

1-й линии, оптимальность операции и выбор метода лечения на 1-м этапе комбинированного лечения. Не меньшее значение в однофакторном анализе играли сопутствующие заболевания. Сочетанные сопутствующие заболевания были у 31 больной, из них 10 пациенток прожили < 1 года. Наибольшее внимания заслуживает сахарный диабет – 6 из 8 больных с этим сопутствующим заболеванием прожили < 1 года. Возможно, причинами такого негативного влияния сопутствующих заболеваний на общую выживаемость было то, что эти больные чаще начинали лечение с ХТ, у них чаще наблюдались осложнения после операции, а в некоторых случаях факт наличия сопутствующих заболеваний лимитировали дозы и режимы ХТ.

В дальнейшем нами проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса с использованием наиболее значимых факторов, полученных в монофакторном анализе (табл. 8). При таком анализе из всех факторов значимыми остались эффективность ХТ 1-й линии и оптимальность операции. Таким образом, у больных диссеминированным РЯ продолжительность жизни определялась факторами, связанными с эффективностью противоопухолевого воздействия, которые зависели от распространенности опухолевого процесса.

Влияние оптимальной ЦРО на 1-м этапе комбинированного лечения больных диссеминированным РЯ

демонстрирует рис. 1. Полученные данные соответствуют мировой практике – оптимальная ЦРО улучшает выживаемость больных более чем на 50 мес. Полученные результаты влияния оптимальной операции высокие, но значит ли это, что такая операция выполняется у остальных больных, включенных в настоящее исследование?

Влияние оптимальной ЦРО на 2-м этапе комбинированного лечения больных диссеминированным РЯ демонстрирует рис. 2. Полученные данные соответствуют мировой практике – оптимальная операция улучшает выживаемость больных на 28 мес.

Однако, когда мы говорим об улучшении выживаемости за счет выполнения ЦРО, то речь идет о сравнении выживаемости больных с исходно различной распространенностью опухолевого процесса, даже в пределах одной стадии. Так, в нашем исследовании из 56 больных диссеминированным РЯ IIIc стадии у 29 (51,8%) пациенток опухолевый процесс расценен как операбельный, а из 32 больных диссеминированным РЯ IV стадии – у 8 (25%). При этом операции, соответствующие критериям оптимальности, выполнены только у 13 (35%) из 37 больных РЯ IIIc–IV стадии, у которых опухолевый процесс расценен как операбельный. Продолжительность жизни больных РЯ IIIc–IV стадии, оперированных на 1-м этапе комби-

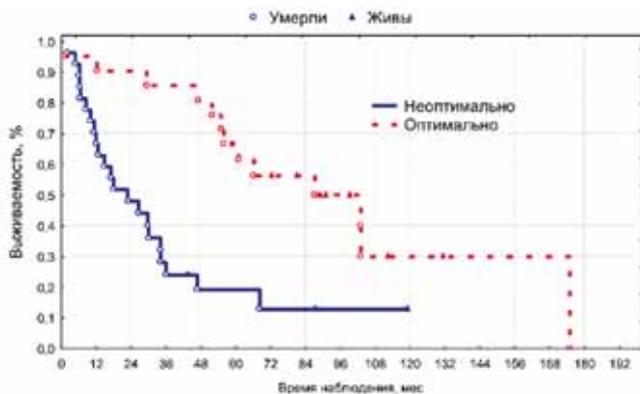


Рис. 1. Кривые общей выживаемости больных, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, в зависимости от оптимальности первичной ЦРО; $p = 0,0009$ ($n = 48$)

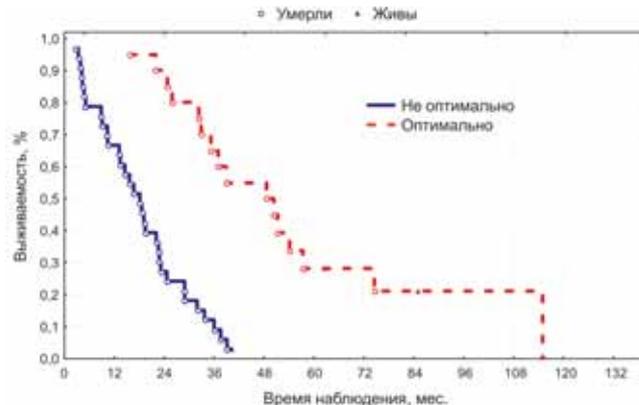


Рис. 2. Кривые общей выживаемости больных, оперированных на 2-м этапе комбинированного лечения, в зависимости от оптимальности промежуточной ЦРО; $p = 0,0000001$ ($n = 36$)

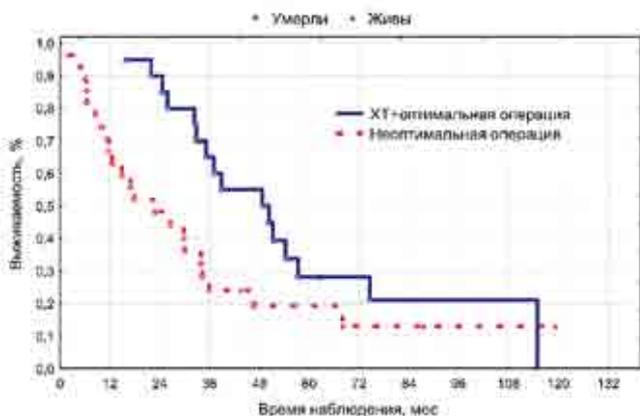


Рис. 3. Кривые выживаемости больных, оперированных на 1-м этапе неоптимально, в сравнении с выживаемостью пациенток, оперированных на 2-м этапе оптимально; $p = 0,035$ ($n = 47$)

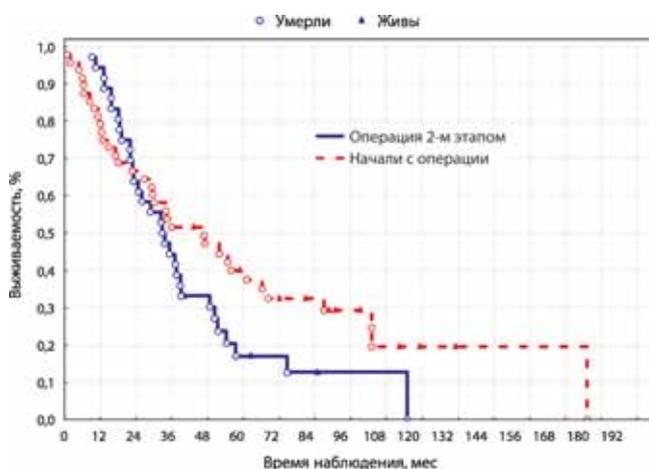


Рис. 4. Кривые выживаемости больных, оперированных на 1-м этапе, в сравнении с выживаемостью пациенток, оперированных на 2-м этапе; $p = 0,127$ ($n = 84$)

нированного лечения, составила 30 мес, а больных, получавших неoadъювантную ХТ, — 28,4 мес ($p = 0,3$). Полученные нами результаты выживаемости соответствуют данным рандомизированного исследования Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC-GCG) и Национального института рака Канады (NCIC-CTG), в которое были включены 718 пациенток с IIIc–IV стадией РЯ, маточной трубы и первичного рака брюшины.

Среди больных, включенных в настоящее исследование, было 11 больных РЯ Пб–IIIб стадии, из которых оптимально оперированы 8 (73%) пациенток. Включение этих больных в общую группу увеличивало выживаемость пациенток Пб–IV стадии, оперированных на 1-м этапе комбинированного лечения, до 43,6 мес, и практически не изменяло выживаемость больных, получавших неoadъювантную ХТ, — 29,0 мес. Таким образом, отбор больных с меньшей распространенностью опухолевого процесса имеет решающее

значение для оценки результатов первичного хирургического лечения.

При оценке всех больных, включенных в настоящее исследование, возникает вопрос — надо ли идти на заведомо неоптимальную операцию? В поисках ответа на этот вопрос мы сравнили выживаемость больных, оперированных в 1-м этапе неоптимально, с выживаемостью пациенток, которым после успешной неoadъювантной ХТ выполнена оптимальная ЦРО (рис. 3). Как видно из полученного графика, неoadъювантный подход дает преимущество больным, которым исходно оптимальная операция невыполнима. Выживаемость пациенток, оперированных оптимально после проведения ХТ, достоверно выше, чем у больных с первичной неоптимальной ЦРО ($p = 0,035$).

Распространенность опухолевого процесса определяет выполнение оптимальной ЦРО и целесообразность выполнения комбинированных операций. Подтверждением этого являются данные, представленные

на рис. 4. Неoadъювантная ХТ, которая способствовала уменьшению опухолевого процесса, также уравнивала выживаемость этих пациенток с выживаемостью больных, которым на основании оценки распространенности опухолевого процесса выполнялась операция на 1-м этапе комбинированного лечения ($p = 0,127$).

Заключение

Анализ подтвердил, что оптимальная ЦРО имеет важное значение в лечении больных диссеминированным РЯ. Причем независимо от того, на каком этапе комбинированного лечения она выполнена.

Как известно, прогноз и результаты лечения больных РЯ напрямую связаны со своевременностью выявления заболевания. Несмотря на то, что в большинстве случаев симптомы РЯ выражены слабо, неспецифичны или вообще отсутствуют, больные при первичном поступлении чаще предъявляли жалобы на увеличение живота в размерах в течение 2–5 мес до постановки диагноза ($n = 41$). В большинстве случаев увеличение живота было связано с асцитом ($n = 61$) или со значительными размерами первичной опухоли яичников, которые со-

ставляли в среднем 13 см. Поздняя диагностика привела к тому, что IIIc стадия болезни диагностирована у 56 (55,4%), IV – у 32 (31,7%) больных. Столь высокий процент больных РЯ с запущенными стадиями свидетельствует не только о неэффективности диагностики на догоспитальном этапе, но также и о том, что мы не отказывали таким больным в лечении.

Каждая больная диссеминированным РЯ должна оцениваться индивидуально опытным онкогинекологом совместно с терапевтом – для оценки выраженности сопутствующей патологии, возраста, распространенности болезни, местоположения метастазов, общего функционального статуса. По нашему опыту, одним из критериев отбора на операцию пациенток РЯ IIIc–IV стадии является возможность максимального удаления первичного опухолевого конгломерата, большого сальника и отдельных, наиболее крупных метастазов. Но в ряде случаев неoadъювантная ХТ является единственной возможностью начать противоопухолевое лечение и улучшить результаты лечения больных диссеминированным РЯ с исходно неоперабельным процессом.

ЛИТЕРАТУРА

* Du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. The role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer. A combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;6:1234–44.

Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки

Р.Ф. Савкова¹, Л.Е. Ротобельская², Л.Ф. Юдина¹, М.А. Герашенко³, А.С. Дзасохов¹

¹Московский областной онкологический диспансер;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

³отделение ГБО МУЗ ЦРБ, Балашиха

Контакты: Алексей Сергеевич Дзасохов apprentice@list.ru

Полученные авторами данные свидетельствуют о повышении эффективности стандартной цитостатической терапии рецидивов рака шейки матки при сочетании химиотерапии и оксигенотерапии, а также об улучшении переносимости цитостатического лечения на фоне кислородотерапии.

Ключевые слова: рак шейки матки, рецидивы, химиотерапия, оксигенотерапия

Oxygen therapy as an additional component of cytostatic treatment for recurrent cervical cancer

R.F. Savkova¹, L.E. Rotobelskaya², L.F. Yudina¹, M.A. Gerashchenko³, A.S. Dzasokhov¹

¹Moscow Regional Oncology Dispensary;

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Hyperbaric Oxygenation Unit, Central District Hospital, Balashikha

The data obtained by the authors suggest that the efficiency of standard cytostatic therapy for recurrent cervical cancer in combination with chemotherapy and oxygen therapy has increased and the tolerance of cytostatic treatment during oxygen therapy improved.

Key words: cancer of the cervix uteri, recurrences, chemotherapy, oxygen therapy

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных форм новообразований, занимая 7-е место (5,3%) среди всех злокачественных заболеваний и 3-е место (9,8%) среди злокачественных заболеваний у женщин. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется более 500 000 новых случаев РШМ и умирает более 274 000 женщин [1, 2], отношение заболеваемости к смертности в России составляет 52%, что превышает среднемировой показатель – 51%.

Выживаемость больных РШМ связана со стадией заболевания, способами лечения и многими другими факторами. По сводным данным канцер-регистров Евросоюза, 1-летняя выживаемость больных РШМ в 90-х годах составила 84%, 3-летняя – 66%, 5-летняя – 62% [3, 4].

В 19-м томе издаваемых в Стокгольме под эгидой FIGO сборников, посвященных результатам лечения гинекологического рака, 120 сотрудничающих центров представили показатели 5-летней выживаемости 32 428 больных РШМ, проходивших лечение в 1976–78 гг. Показатели составили: при преинвазивном раке – 99,1%, при микроинвазивном раке – 96,8%; I стадия – 78,1%, II – 57,0%, III – 31,0%, IV – 7,8%, все стадии – 55,0%. При этом отмечено, что в подавляющем большинстве случаев продолжительность жизни определяется сроком возникновения рецидива заболевания. Это связано пре-

жде всего с тем, что рецидивы РШМ крайне резистентны к лечению [4]. Одной из основных причин резистентности местных рецидивов РШМ является выраженный фиброз тканей таза после хирургического лечения и/или лучевой терапии (ЛТ) [5].

Для лечения местных и отдаленных рецидивов в подавляющем большинстве случаев с паллиативной целью используются платиносодержащие режимы химиотерапии (ХТ). ЛТ проводится только в том случае, если первичное лечение ее не включало. Некоторые исследователи предлагали использовать экзентериацию таза, однако результаты исследований показали, что травматичный (в связи с объемом вмешательства) характер операции на общую выживаемость влияет незначительно, на безрецидивную не влияет совсем, при этом значительно и чаще всего необратимо снижает качество жизни [3].

Гипоксия представляет собой одну из центральных проблем современной патологии. Известно, что большинство заболеваний человека ведет к развитию гипоксии или обусловлено ею (в частности, непременным условием канцерогенеза и прогрессирования опухолевого процесса является тканевая гипоксия) [6–8].

В настоящее время исходно патофизиологический термин «гипоксия» имеет широкое клиническое применение. В клинической практике под гипоксическим синдромом подразумевают комплекс функциональных,

а затем и структурных изменений в органах и тканях, возникающих в связи со снижением парциального давления кислорода в артериальной крови и тканях [9].

Для опухолевой ткани характерна гипоксия, нарастающая от периферии к центру опухоли, вплоть до формирования аноксических зон [7, 8]. Достоверно установлено, что при целом ряде онкологических заболеваний, таких как рак желудка, рак молочной железы (РМЖ), РШМ, рак яичников (РЯ), происходит значительное снижение парциального давления кислорода в опухолевой ткани. Значения парциального давления кислорода колебались от относительно невысокого уровня гипоксии на периферии опухоли вплоть до полной аноксии в тканях центральных отделов опухоли, где парциальное давление кислорода было нулевым [7].

В процессе цитостатической терапии злокачественных опухолей хроническая тканевая гипоксия развивается вследствие воздействия опухоли и продуктов ее жизнедеятельности на организм пациента и усугубляется острой тканевой гипоксией из-за токсического действия химиопрепаратов на здоровые ткани [7, 8].

Известно, что при опухолевом росте практически во всех тканях организма в значительном объеме накапливаются восстановители и восстановительные компоненты, что изменяет гомеостаз и способствует снижению окислительно-восстановительного потенциала в этих тканях. Опухолевый рост приводит к снижению парциального давления кислорода во всех органах и тканях организма. По мере роста опухоли снижение парциального давления кислорода в тканях нарастает. Опухоль и продукты ее жизнедеятельности негативно действуют на энергетический обмен, разобщая процессы окислительного фосфорилирования. Кроме того, происходит выраженное увеличение антиокислительной активности (АОА) опухолевой ткани, прямо пропорциональное массе злокачественной опухоли. АОА — это физико-химическая характеристика биологического субстрата, показывающая способность этого субстрата подавлять окислительные свободнорадикальные процессы. Свободные радикалы в тканях организма возникают как в ходе различных ферментативных реакций, так и в ходе непосредственного взаимодействия кислорода с биологическим субстратом. Наиболее вероятный субстрат, из которого образуются свободные радикалы при окислении, — это липиды, отсюда возник термин «перекисное окисление липидов» [8, 9].

Продукты перекисного окисления липидов тормозят деление клеток и расщепляют поврежденные клетки и клеточные структуры, в том числе клетки и клеточные структуры злокачественных опухолей. В ткани злокачественной опухоли уровень окислительных свободнорадикальных реакций крайне низкий. Из этого можно сделать вывод о том, что перекисные свобод-

ные радикалы являются репрессорами клеточного деления. Доказано, что опухолевая ткань имеет мощную антиоксидантную систему (фосфолипиды, холестерин, токоферолы), которая блокирует действие репрессоров клеточного деления. Таким образом, функциональная активность опухолевой ткани направлена на создание и поддержание тканевой гипоксии, которая является необходимым условием канцерогенеза.

Другим важным фактором, вызывающим появление артериальной гипоксемии у онкологических больных, является ХТ-лечение. Противоопухолевые препараты и агенты различных классов и механизмов действия после введения в организм инициируют стадийные изменения АОА липидов опухоли и липидов здоровых тканей, что приводит к снижению АОА липидов. При этом выраженность противоопухолевого эффекта цитостатика прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов опухоли, а выраженность токсического воздействия ХТ-лечения на организм больного прямо пропорциональна степени снижения АОА липидов здоровых тканей [8].

Снижение АОА липидов опухоли приводит, с одной стороны, к торможению (вплоть до блокирования) деления опухолевых клеток (цитостатический эффект). С другой стороны, снижение АОА здоровых тканей способствует кратковременному ускорению свободнорадикальных окислительных реакций и увеличению расхода кислорода в тканях. В результате угнетения АОА липидов здоровых тканей возникает возрастающий дефицит кислорода, что в условиях артериальной гипоксемии приводит к прогрессирующему нарастанию тканевой гипоксии у пациента, получающего противоопухолевое лечение, и усугубляет токсический эффект действия цитостатической терапии [8, 10, 11].

Следовательно, тканевая гипоксия является не только одним из важнейших условий возникновения, существования и прогрессии злокачественной опухоли, но и одним из основных патогенетических механизмов возникновения и развития токсических эффектов противоопухолевых препаратов.

В ряде экспериментальных и клинических работ показано, что в тканях пациента, граничащих с опухолевыми, также имеется кислородное голодание по типу интерстициальной гипоксии. При этом за счет действия АОА субстратов опухолевого обмена блокируется диффузия кислорода через межклеточные мембраны в опухолевую ткань и нарушается утилизация кислорода в здоровых клетках, то есть при гипероксии внутриклеточного пространства в митохондриях здоровых клеток кислород не попадает [6, 8].

Иными словами, опухолевая ткань создает несколько рубежей АОА в целях поддержания собственной автономной жизнедеятельности. Этими рубежами являются изолированные от организма опухоленоси-

теля макроциркуляторное и микроциркуляторное русла опухоли, АОА субстрата опухолевой ткани, снижение проницаемости мембран опухолевых клеток для кислорода, подавление окислительного фосфорилирования как в опухолевой, так и здоровой тканях [12].

Гипербарическая (ГБО) и нормобарическая (НБО) оксигенация представляют собой варианты ингаляционной оксигенотерапии, осуществляемые при повышенном (ГБО) и нормальном (НБО) атмосферном давлении.

Установлено, что продолжительный курс ГБО (5–10 сеансов) тормозит рост перевивных опухолей в эксперименте, снижает частоту возникновения индуцированных сарком у мышей, препятствует гематогенному метастазированию перевивной саркомы у мышей. ГБО и НБО повышают эффективность цитостатиков и уменьшают выраженность токсических эффектов противоопухолевой ХТ при лечении РМЖ и РЯ. Применение полихимиотерапии (ПХТ) на фоне ГБО не оказывает значительного влияния на показатели 3- и 5-летней выживаемости больных РМЖ II–III стадий, получивших комплексное лечение, а также достоверно снижает токсическое воздействие ПХТ и улучшает качество жизни больных. Проведение цитостатической терапии на фоне НБО при комбинированном лечении РЯ достоверно увеличивало безрецидивный период и продолжительность жизни больных. Отмечено отчетливое увеличение обезболивающего эффекта стандартной анальгетической терапии в сочетании с ГБО при цитостатической терапии рецидива РШМ [10, 12].

В ФБГУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург) ГБО при лечении онкологических больных применяется более 25 лет, в ГУЗ «Московский областной онкологический диспансер» (МООД) опыт включения НБО и ГБО в программу комбинированного лечения РЯ и программу лечения рецидивов рака эндометрия и РШМ составляет 9 лет [12].

В МООД были зарегистрированы случаи полной резорбции химиорезистентных метастазов в легкие на фоне сочетания ГБО и ХТ при прогрессировании рака эндометрия на 5–6-й линии ПХТ [13].

В нашем исследовании изучены рецидивы РШМ у пациенток, прошедших курс лечения в онкологическом (гинекологическом) отделении № 5 МООД в период 2000–2011 гг. ($n = 92$).

Все больные, включенные в исследование, получали по поводу рецидива заболевания цитостатическую терапию по схеме CVB (цисплатин + винкристин + блеомицин) в стандартных дозировках, рассчитанных с учетом площади тела.

Пациентки были разделены на 3 группы: 1) контрольная (пациентки с рецидивом РШМ, получавшие ХТ по схеме CVB ($n = 38$); 2) больные, получавшие дополнительно ГБО в барокамере «ОКА–МТ» в режиме 0,5 ати (атмосфер избыточных) (10 сеансов по 40 мин) ($n = 33$). Сеансы ГБО проводились параллельно

с цитостатической терапией с 1-го дня II курса ХТ; 3) пациентки, получавшие вместе с цитостатической терапией НБО при помощи парового ингалятора в соответствии со «Способом лечения тканевой гипоксии» (патент на изобретение № 2184553) ($n = 21$) [10]. Кислородотерапия проводилась на II курсе цитостатической терапии. Морфологически диагноз был верифицирован у всех больных, во всех случаях это был плоскоклеточный РШМ.

Период прослеженности составил в контрольной группе в среднем 21,97 мес, в группе ГБО и НБО – 28,8 и 28,7 мес соответственно. Распределение больных по стадиям было следующим: в контрольной группе были пациентки с III стадией РШМ ($n = 33$; 86,8%) и со II стадией заболевания ($n = 5$; 13,2%). В группе ГБО 87,9% ($n = 29$) пациенток имели III стадию заболевания, 12,1% ($n = 4$) – II стадию.

Представители всех групп исследования получили комбинированное лечение в виде расширенной пангистерэктомии с двусторонней тазовой лимфаденэктомией и ЛТ. В контрольной группе предоперационная ЛТ была проведена 33 (86,8%) пациенткам, в группе ГБО – 12 (36,4%), в группе НБО – 8 (38,1%). Остальным ЛТ в каждой группе проводилась после хирургического лечения.

У всех больных, включенных в исследование, в разные сроки после первичного лечения был зафиксирован местный рецидив заболевания в виде опухолевого инфильтрата в клетчатке малого таза, при этом, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ), в подавляющем большинстве случаев выявлялись метастазы в проекции параметриев. Для цитологической верификации метастатического процесса использовалась пункция лимфоузлов (ЛУ) под контролем УЗИ.

В нескольких случаях при первичной диагностике рецидива были выявлены метастазы во влагалище, легкие, парааортальные ЛУ. На момент включения в исследование были пациентки с метастазами в легкие ($n = 4$; 10,5%), с метастазами во влагалище ($n = 6$; 15,8%), с метастазами в парааортальные ЛУ ($n = 4$; 10,5%). В группе пациенток с ГБО и НБО соответственно 15,2% ($n = 5$) и 9,5% ($n = 2$) с метастазами в легкие. В группе ГБО – 12,1% ($n = 4$) больных с метастазами в парааортальные ЛУ, в группе НБО метастазы в парааортальные ЛУ не обнаружены. Во всех группах у 100% больных отмечалось наличие местного рецидива в виде опухолевой инфильтрации малого таза и метастазов в подвздошных областях с одной или с обеих сторон.

После проведенного лечения при этапном обследовании на III курсе ХТ было отмечено, что в группе ГБО полностью резорбировались метастазы в легкие у 9,1% ($n = 3$) больных, сохранились только у 3% ($n = 1$) пациенток. В группе НБО в отношении метастазов в легкие изменений не возникло. В контрольной группе у 4 пациенток зарегистрировано прогрессирование заболева-

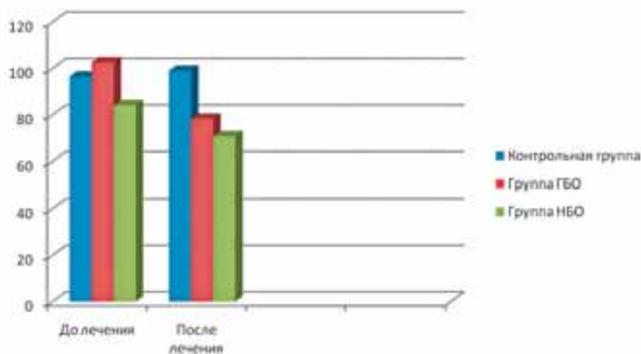


Рис. 1. Критерий RECIST

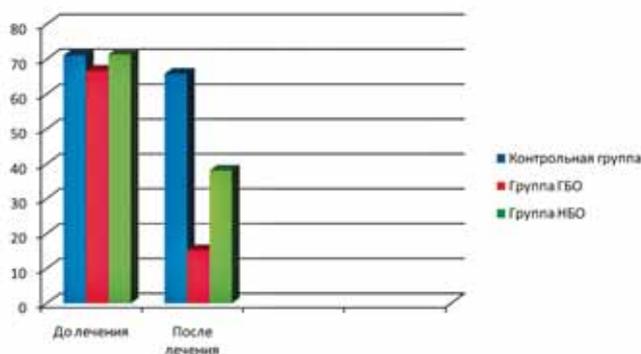


Рис. 2. Сравнительная характеристика болевого синдрома

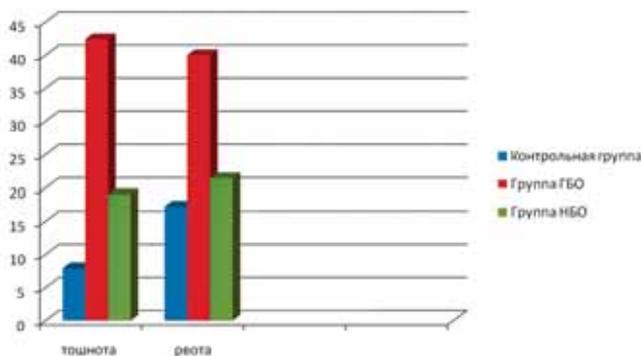


Рис. 3. Влияние кислородотерапии на наличие/отсутствие тошноты и рвоты при ХТ

ния: появление ранее не выявляемых метастазов, то есть число больных с метастазами в легкие в этой подгруппе возросло в 2 раза (до 21,1%).

Метастазы во влагалище также лучше регрессировали при сочетании цитостатической терапии и методов кислородотерапии. Так, в контрольной группе полная резорбция метастазов во влагалище произошла в 2 (5,3%) случаях, в группе HBO полностью регрессировали метастазы во влагалище у 3 больных (снижение частоты встречаемости – 9,1%), в группе HBO – в 1

(4,8%) случае. В отношении метастатического процесса в парааортальной зоне динамики не зарегистрировано ни в одной из групп.

Полной регрессии местных проявлений рецидива также не отмечено. Однако при сопоставлении критерия RECIST 1.1 (сумма диаметров 5 наибольших метастатических очагов) на базе КТ органов малого таза [3] обнаружено, что при исходном RECIST в контрольной группе – 96,37 мм, в группе HBO – 102,45 мм, в группе HBO – 84 мм. После лечения в контрольной группе произошла стабилизация на уровне 98,84 мм, в группе HBO – на уровне 78,15 мм, а в группе HBO – на уровне 70,67 мм. Графически динамика критерия RECIST отражена на рис. 1.

Очевидно, что наибольшей регрессии метастазов удалось добиться при использовании кислородотерапии вместе с цитостатической терапией, при этом наиболее эффективной потенцирующей способностью обладает HBO.

Сравнительная оценка наличия болевого синдрома в группах сравнения в долевом (процентном) отношении до и после лечения приведена на рис. 2.

Оценка происходила в абсолютных значениях: есть боль – «1», нет боли – «0». Диаграмма на рис. 2 наглядно демонстрирует, что ХТ в сочетании с кислородотерапией купирует болевой синдром эффективнее, чем в монорежиме, при этом эффективность HBO более выражена, чем HBO.

Одними из основных побочных эффектов цитостатической терапии являются тошнота и рвота. Все больные, включенные в исследование, получали антиэметики (ондансетрон) с 1-го дня цитостатической терапии: 1-е сутки – 24–32 мг в 3–4 приема в/м, 2–5-е сутки – 16–24 мг в 3 приема. Наличие или отсутствие тошноты и рвоты сублингвально пациентки оценивали на 2–3-е сутки от начала цитостатической терапии. Распределение в долевом отношении в группах сопоставления по отсутствию тошноты и рвоты представлено на рис. 3.

В контрольной группе тошноты и рвоты не встречалось в 7,9 и 17,2% случаев, в группе HBO – в 42,4 и 40%, в группе HBO – в 19,0 и 21,4%.

Выводы

1. Повышение эффективности лечения рецидивов РШМ является актуальной задачей современной онкогинекологии вследствие резистентности рецидивных опухолей к стандартному цитостатическому лечению.
2. Методы кислородотерапии (HBO и HBO) в сочетании с цитостатической терапией позволяют повысить эффективность проводимого лечения.
3. Методы кислородотерапии (HBO и HBO) потенцируют анальгетический эффект ХТ и усиливают противорвотный эффект стандартных антиэметиков, что улучшает как непосредственный лечебный эффект химиопрепаратов, так и их переносимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология 2012;1:18–23.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ, 2002; 264 с.
3. Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010.
4. FIGO committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2009;105:103–4.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
6. Ефуни С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации (теория и практика клинического применения). М.: Медицина, 1986.
7. Cassileth B. Oxygenotherapy. Oncology (Williston Park) 2009;23(13):1182.
8. Griffin J.L., Shockcor J.P. Metabolic profiles of cancer cells. Nat Rev Cancer 2004;4(7):551–61.
9. Hart G.B., Strauss M.B. Hyperbaric oxygen therapy. Stroke 2003;34(2):571–4.
10. Дзасохов А.С. Нормобарическая оксигенация в лечении осложнений цитостатической терапии рака яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тула, 2005.
11. Евтюхин А.И., Дунаевский И.В., Шабут А.М., Шульга Н.И. Клинико-экспериментальное обоснование применения гипербарической оксигенации и транскраниальной электростимуляции у онкологических больных. Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Мат. науч. конф. СПб., 2001.
12. Хадарцев А.А., Герашенко М.А., Савкова Р.Ф. и др. Обоснование применения гипербарической и нормобарической оксигенации в онкогинекологии. I Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии управления здоровьем и долголетием человека». СПб., 2010; с. 393–5.
13. Савкова Р.Ф., Юдина Л.Ф., Герашенко М.А. Гипербарическая оксигенация в лечении химиорезистентных рецидивов саркомы и рака тела матки. Вестн нов мед технол 2008;XV(3):41.

Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение)

И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ирина Юрьевна Давыдова davydova06@mail.ru

В статье рассматривается вопрос об особенностях клинического течения, морфологии и современных принципов лечения серозных пограничных опухолей яичников (ПОЯ). Несмотря на присутствие в пограничных опухолях некоторых признаков злокачественности, течение заболевания относительно благоприятное. Это позволяет выполнять консервативные операции с сохранением ткани яичника пациенткам репродуктивного возраста. Подобная тактика широко применяется в мире и позволяет больным с ПОЯ сохранять фертильность.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, серозные опухоли яичников, атипически пролиферирующие опухоли, опухоли яичников с низким потенциалом злокачественности

Serous borderline ovarian tumors (clinical features, morphology, treatment)

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

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

This article considers the clinical features, morphology and general contemporary principles of treatment of ovarian serous borderline tumors. Despite to presence of several malignant signs in borderline ovarian tumors, disease rather has favorable outcome. It allows to perform the conservative surgery for patient in reproductive age, preserve ovarian tissue and save fertility.

Key words: borderline ovarian tumors, serous ovarian tumors, atypical proliferative tumors, ovarian low malignant potential tumors

Эпителиальные опухоли яичников с благоприятным клиническим течением впервые описаны Тейлором в 1929 г. В Международной гистологической классификации ВОЗ (Женева, 1973 г.) эти новообразования были выделены в специальную группу «пограничного типа» или «опухолей с низким потенциалом злокачественности».

В литературе можно встретить ряд синонимов, применяемых к пограничным опухолям яичников (ПОЯ): опухоли потенциально низкой степени злокачественности, атипически пролиферирующие серозные опухоли. Однако последний термин подвергается критике, поскольку не вполне отражает возможное недоброкачественное течение заболевания.

Морфологически этому типу опухоли присущи некоторые признаки злокачественности: пролиферация эпителия, формирование многослойных солидных структур, увеличение числа митозов, ядерная атипия, что отражается в клиническом течении, отличающем пограничные опухоли от доброкачественных.

В соответствии с исследованиями последних десятилетий, в настоящее время принято считать, что ПОЯ являются предшественниками злокачественных опухолей яичников 1-го типа — серозной (высокодифференцированной), муцинозной, эндометриоидной, светлоклеточной аденокарциномы яичников.

Опухоли 2-го типа — низкокодифференцированная серозная аденокарцинома, карциносаркома, недифференцированная карцинома яичников — возникают *de novo* из кист включений, быстро развиваются и прогрессируют [1, 2].

Гистологическая классификация ПОЯ (ВОЗ, 2002 г.)

Поверхностные эпителиально-стромальные опухоли

Серозные пограничные опухоли:

- 1) папиллярная кистозная опухоль;
- 2) поверхностная папиллярная опухоль;
- 3) аденофиброма, цистаденофиброма.

Муцинозные пограничные опухоли:

- 1) кишечный тип;
- 2) эндоцервикально-подобный тип.

Эндометриоидные пограничные опухоли:

- 1) кистозные опухоли;
- 2) аденофиброма или цистаденофиброма.

Светлоклеточные пограничные опухоли

Кистозные

Аденофиброма или цистаденофиброма

Переходно-клеточные пограничные опухоли

Пограничная опухоль Бреннера (пролиферирующий вариант)

Смешанные пограничные эпителиальные опухоли

Эпидемиология

ПОЯ составляют 10–15 % всех злокачественных эпителиальных новообразований яичников и занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными опухолями по морфологическим, клиническим критериям и прогнозу.

Основным отличительным признаком ПОЯ является наличие пролиферации эпителиальных структур без деструктивной стромальной инвазии.

В мире ежегодно регистрируется 2,5 заболевших ПОЯ на 100 000 женщин.

Серозные ПОЯ (СПОЯ) несколько превосходят по количеству случаев муцинозные, составляют 65 % от общего числа ПОЯ. При раке яичников (РЯ) разница в заболеваемости гораздо больше в пользу серозного варианта.

Приблизительно половину заболевших серозными ПОЯ составляют женщины в возрасте до 40 лет (средний возраст 46 лет), в связи с чем возникает необходимость в органосохранном лечении. По сравнению с возрастом больных СПОЯ возраст больных серозным РЯ составляет 60 лет.

К факторам риска, способствующим развитию ПОЯ, относят: ожирение и прием эстрогенов, стимуляция овуляции, заболевания эндокринной системы, бесплодие и отсутствие беременностей в анамнезе. В отличие от РЯ, применение оральных контрацептивов не предупреждает развитие ПОЯ, а беременность и грудное вскармливание вероятность ПОЯ снижают (так же как и при РЯ).

Клиническая картина

В большинстве случаев болезнь протекает бессимптомно. К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания можно отнести боль, увеличение живота в объеме. Боль в животе может быть острой вследствие перекрута или разрыва капсулы опухоли. Высокая частота первичного бесплодия при ПОЯ – важный симптом, позволяющий заподозрить ПОЯ в случаях, когда причина бесплодия неясна. Тем не менее в редких случаях СПОЯ диагностируют во время беременности. В отличие от других гистологических типов ПОЯ, СПОЯ в 30–40 % случаев двусторонние и часто встречаются (30–40 %) в III стадии заболевания. Несмотря на то, что при пограничных опухолях отсутствует деструктивная стромальная инвазия, тем не менее в 20 % случаев можно наблюдать метастазы СПОЯ в парааортальных или тазовых лимфоузлах (ЛУ). Однако метастазы не всегда являются результатом прямого попадания опухолевых клеток в ЛУ из первичного очага, серозная пограничная опухоль может развиваться первично из мюллеровых включений в лимфоидной ткани [3]. Еще одной особенностью СПОЯ является способность рецидивировать спустя многие годы – через 10, 20 лет. Несмотря на это СПОЯ характеризуются высокой 5-летней – 90–95 %

и несколько меньшей 20-летней выживаемостью – 80 % [4].

Диагностика. Так же как и в случаях серозного РЯ, чувствительным маркером при СПОЯ считается СА-125, однако в отличие от злокачественных опухолей, уровень его не достигает высоких цифр и ограничивается десятками и сотнями мЕ/мл.

Для установления диагноза «пограничная опухоль яичников» вполне информативным методом исследования может стать ультразвуковая компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства, при котором существуют определенные УЗИ-критерии ПОЯ: яичники в виде кистозных образований (солидные опухоли – нехарактерный признак для СПОЯ), часто двусторонних, с папиллярными структурами и отсутствием некроза в опухоли.

Стадируются ПОЯ так же, как и злокачественные опухоли яичников, по применяемым в настоящее время классификациям TNM и FIGO.

Дифференциальный диагноз

СПОЯ следует дифференцировать с доброкачественными серозными опухолями яичников с фокальной пролиферацией, серозной аденокарциномой яичника, высокодифференцированной папиллярной мезотелиомой, муцинозной ПОЯ эндоцервикального типа, струмой яичника, опухолями Сертоли–Лейдига (ретиформный вариант) [5, 6].

Морфология

Макроскопически СПОЯ – это крупные кистозные или солидно-кистозные образования с мягкими сосочками по внутренней стенке капсулы опухоли и/или сосочковыми разрастаниями по наружной капсуле.

Микроскопически СПОЯ представлены комплексами ветвящихся сосочковых структур, которые выглядят широкими и отечными. Клеточный состав СПОЯ представлен кубическим или цилиндрическим эпителием, в большинстве случаев реснитчатым, с эозинофильными (розовыми) клетками, образующими клеточные слои и пучки.

Характерной особенностью СПОЯ является невыраженный или умеренный ядерный атипизм, редкие митозы и наличие псаммомных телец.

Микропапиллярный вариант. Отдельно от типичного рассматривается микропапиллярный вариант СПОЯ, который характеризуется большей частотой инвазивных имплантатов (60–70 %). При данном гистологическом варианте чаще типичной опухоль развивается в обоих яичниках и происходят рецидивы в 70 % случаев [7, 8].

Стромальная микроинвазия. В 10 % случаев при СПОЯ можно наблюдать стромальную микроинвазию. Диагноз стромальной микроинвазии устанавливается в случаях, когда группы опухолевых клеток в стро-

не превышают площадь более 10 мм². При стромальной микроинвазии в 10 % случаев встречается сосудистая инвазия. В редких случаях наблюдаются метастазы в парааортальных, подвздошных и obturatorных ЛУ. Беременность на фоне СПОЯ сочетание редкое, однако значительную долю СПОЯ на фоне беременности составляют больные со стромальной микроинвазией (32 %) [9].

Стромальная микроинвазия повышает риск развития рецидива заболевания, но несмотря на это не является признаком аденокарциномы яичника и не влияет на выживаемость. Так, 5-летняя выживаемость при стромальной микроинвазии составляет 100 %, а 10-летняя – 86 %.

Иммуногистохимия. СПОЯ позитивны к: CK 7, EMA, WT 1, BerEP 4, CA-125, CD 15, негативны к CK 20.

Молекулярные исследования продемонстрировали наличие в серозных пограничных опухолях мутации KRAS и BRAF и отсутствие мутаций BRCA1/BRCA2, p53 что характерно для серозной аденокарциномы яичника [10].

Экстраовариальные серозные имплантаты. СПОЯ в 30–40 % случаев сопровождаются экстраовариальными имплантатами, тип которых в основном и определяет течение СПОЯ. Имплантаты бывают 2 типов: неинвазивные и инвазивные.

При наличии неинвазивных имплантатов заболевание имеет благоприятное клиническое течение, длительное и бессимптомное, подобное течению без имплантатов.

Инвазивные имплантаты (< 15 % всех распространенных стадий СПОЯ) сопровождаются более неблагоприятным прогнозом и клинически протекают по типу высокодифференцированной серозной аденокарциномы яичников, 10-летняя выживаемость при их присутствии составляет всего 35 %.

Таким образом, основным прогностическим фактором у больных СПОЯ II–III стадий выступает морфологический тип имплантатов. Диагноз типа имплантатов устанавливается исключительно при морфологическом исследовании. Отличительным признаком между 2 типами (инвазивным и неинвазивным) является характер границы между имплантатом и нормальной тканью.

Неинвазивные имплантаты (эпителиальные или десмопластические) составляют 85 % всех распространенных стадий СПОЯ, не взаимосвязаны с нормальной тканью, несложного строения, с умеренной атипией. Инвазивные имплантаты (15 %) – микропапиллярные структуры с умеренной или карциноматозной атипией, имеют неравномерную пилообразную границу, окружены нормальной тканью. Инвазивные и неинвазивные имплантаты могут сосуществовать в различных областях брюшной полости у одного и того же пациента, часто встречаются в большом сальнике [11, 12].

СПОЯ может также сопровождаться эндосальпингозом. Однако эндосальпингоз является доброкачественным процессом и не является признаком распространенности СПОЯ.

Лечение

Учитывая, что заболевание почти в половине случаев охватывает молодой контингент населения, основная цель ведения больных репродуктивного периода – сохранить матку и по меньшей мере небольшую часть функциональной ткани яичника. В настоящее время рекомендуется прибегать к современным технологиям – производить криоконсервацию ооцитов, поскольку в дальнейшем не исключаются повторные операции в связи с высокой вероятностью развития рецидива заболевания.

Для больных в репродуктивном периоде рекомендуемым минимальным объемом хирургического лечения является резекция яичника/яичников или аднексэктомия с сохранением матки и ткани яичников даже при III стадии заболевания (если имплантаты неинвазивные), удаление большого сальника, множественная биопсия брюшины. Однако необходимо помнить, что органосохраняющие объемы хирургических вмешательств повышают риск рецидива в оставшемся и/или контралатеральном яичнике. Поэтому необходимо проводить тщательное наблюдение больных с УЗИ и маркерным мониторингом.

Больным, находящимся в пери- и постменопаузе, рекомендуется выполнять экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, множественную биопсию брюшины. В зависимости от распространенности заболевания показана максимальная циторедукция.

Что касается дополнительных методов лечения, то доказано полное отсутствие эффективности химиотерапии (ХТ) у больных СПОЯ независимо от стадии заболевания. Также не доказана эффективность агрессивной ХТ у пациентов с инвазивными имплантатами.

Тем не менее в ряде случаев ХТ у больных СПОЯ может быть эффективной при наличии инвазивных имплантатов по брюшине и в большом сальнике и в случаях возникновения внегонадного рецидива в ближайшие после операции сроки [13]. Как правило, режим ХТ соответствует таковому при РЯ (паклитаксел + карбоплатин).

Выводы

СПОЯ протекают более благоприятно у больных молодого возраста.

Даже установленная распространенная стадия заболевания протекает медленно и длительно, возможна даже спонтанная регрессия имплантатов. У больных с инвазивными имплантатами риск рецидива и прогрессирования заболевания повышен. У 7–10 % больных

происходит трансформация СПОЯ в высокодифференцированную серозную аденокарциному (иногда через 10 лет и более от первоначального диагноза), тогда течение заболевания приобретает агрессивный характер.

Стромальная микроинвазия и вовлечение ЛУ не повышают риск рецидива и прогрессирования заболевания, а большая остаточная опухоль после первичного хирургического лечения прогноз ухудшает [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Longacre T.A., Kempson R.L., Hendrickson M.R. Well differentiated serous neoplasms of the ovary. In: Hendrickson M.R. (ed.) Surface Epithelial Neoplasms of the Ovary. Philadelphia: Hanley and Belfus, 1993:255–306.
2. Seidman J.D., Kurman R.J. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000;31:539–57.
3. McKenney J.K., Balzer B.L., Longacre T.A. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:614–24.
4. Slomovitz B.M., Caputo T.A., Gretz H.F. 3rd et al. A comparative analysis of 57 serous borderline tumors with and without a noninvasive micropapillary component. *Am J Surg Pathol* 2002;26:592–600.
5. Bell D.A., Longacre T.A., Prat J. et al. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors workshop perspectives. *Hum Pathol* 2004;35:934–48.
6. Bell D.A., Scully R.E. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 1990;21:397–403.
7. Burks R.T., Sherman M.E., Kurman R.J. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1319–30.
8. Eichhorn J.H., Bell D.A., Young R.H. et al. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: a study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999;23:397–409.
9. Prat J., De Nictolis M. Serous borderline tumors of the ovary: a long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1111–28.
10. Singer G., Oldt R. 3rd, Cohen Y. et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:484–6.
11. Gilks C.B., Alkushi A., Yue J.J. et al. Advanced-stage serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathological study of 49 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:29–36.
12. Rollins S.E., Young R.H., Bell D.A. Autoimplants in serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 30 cases of a process to be distinguished from serous adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:457–62.
13. Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers FIGO Committee on Gynaecologic Oncology, 2006. http://www.rho.org/files/FIGO_Clinical_practice_guidelines_2000.pdf
14. Longacre T.A., McKenney J.K., Tazelaar H.D. et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). Outcome-based study of 276 patients with long-term (≥ 5 -year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:707–23.

Интраперитонеальная биотерапия у больных с асцитными формами диссеминированного рака яичников

К.С. Титов, А.Н. Грицай, Л.В. Демидов, Л.М. Родионова, М.В. Киселевский, М.В. Мосина
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Константин Сергеевич Титов ks-titov@mail.ru

Опухолевые асциты (ОА) наиболее часто сопровождают течение рака яичников (РЯ) и являются серьезными проявлениями диссеминации, нередко рецидивируя после лекарственного лечения. Системная и интраперитонеальная химиотерапия (ХТ) не всегда вызывает длительные ремиссии и при этом является токсичным лечением. Интраперитонеальная иммунотерапия ОА интерлейкином-2 (ИЛ-2) в комбинации с аллогенными лимфокин-активированными киллерами (ЛАК) и ИЛ-2 в монорежиме характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью у больных РЯ при неэффективности 2 линий ХТ. Объективный эффект данного лечения составил 82,6% и 72,0% соответственно. Предложенный вид биотерапии может рассматриваться как один из этапов комбинированного лечения данной категории больных, при этом имеет хорошую переносимость и улучшает качество их жизни.

Ключевые слова: рак яичников, опухолевые асциты, интерлейкин-2, ЛАК-клетки, интраперитонеальная биотерапия

Intraperitoneal biotherapy of malignant peritoneal effusions in ovarian cancer patients

K.S. Titov, A.N. Gritsai, L.V. Demidov, L.M. Rodionova, M.V. Kiselevsky, M.V. Mosina
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

Malignant peritoneal effusions often arise in patients with of ovarian cancer. They are dangerous complication of cancer. Intraperitoneal chemotherapy isn't always effective and causes side effects. Intraperitoneal interleukin-2 (IL-2) and IL-2/lymphokine activated killers (LAK) biotherapy is characterised of high efficacy in ovarian cancer patients with malignant peritoneal effusions. The objective effect was 82,6% and 72,0% accordingly. These results suggest that intraperitoneal biotherapy allows to expand possibilities of malignant peritoneal effusions treatment in ovarian cancer patients.

Key words: ovarian cancer, malignant peritoneal effusions, interleukin-2, LAK-cells, intraperitoneal biotherapy

Введение

Опухолевый асцит (ОА) наиболее часто осложняет течение рака яичников (РЯ). По данным различных авторов, около 50–70% больных РЯ уже к началу первичного лечения имеют асцит. Пятилетняя выживаемость пациенток с асцитными формами РЯ составляет около 5%, а у пациенток без асцита – 45% [1–4].

Наиболее активными препаратами для лечения РЯ по-прежнему остаются таксаны и производные платины. Химиотерапия (ХТ) 1-й линии позволяет в ряде случаев успешно справиться с канцероматозом брюшины и ОА при диссеминированном РЯ (объективный ответ – до 67%). В последующем при внутрибрюшных рецидивах (которые возникают в 75–80% случаев) в течение ≥ 6 мес показана 2-я линия ХТ (гемцитабин, топотекан, доксорубин, ифосфамид), имеющая только паллиативный характер, поскольку ее эффективность колеблется от 12 до 40% при средней продолжительности жизни 9–12 мес [1, 2, 4].

При неэффективности системной или внутривенной ХТ у больных с диссеминированным РЯ с наличием ОА используют также и интраперитонеальные введения различных иммуномодуляторов. Установлено, что наибольшей эффективностью обладают цито-

кины интерлейкин-2 (ИЛ-2) и интерферон-γ (ИНФ-γ) [3, 5–7]. В частности, проведенные клинические исследования E. Pujade-Lauraine et al. в 1996 г. показали, что внутрибрюшинное введение ИНФ-γ приводило к полному ответу у 23% больных с химиорезистентными формами РЯ, осложненными ОА [7]. R.S. Feedman et al. в 2000 г. опубликовали данные о том, что внутрибрюшинное введение ИЛ-2 в комбинации с ИНФ-γ и активированными *ex vivo* лимфоцитами, выделенными из ОА, приводило не только к регрессии экссудата у больных РЯ, но в ряде случаев отмечалось также значительное снижение маркера СА-125 и стабилизация заболевания (до 18 мес) [5].

Полное исчезновение асцита было отмечено в 56–60% случаев при интраперитонеальном использовании рекомбинантного ИЛ-2 и лимфокин-активированных киллеров (ЛАК-клеток) у больных прогрессирующим химиорезистентным РЯ [3]. Z. Nau et al. сообщили об использовании инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (ТИЛ), которые были выделены из первичной опухоли или метастатических узлов для лечения в сочетании с ХТ больных РЯ (n = 25). В результате рандомизированного исследования наблюдалась более высокая скорость нарастания эффекта (резкое

снижение уровня СА-125 и регрессия опухоли по данным ультразвукового исследования (УЗИ)). У пациентов, получавших кроме стандартного лечения ЛАК-терапию, в 3 случаях уже после 1-го курса ХТ в комбинации с ЛАК отмечена 75% регрессия опухоли и исчезновение асцита. Время сохранения эффекта в данной группе было достоверно больше (разница – 18 мес). Клинический эффект связывался с активацией эффекторов клеточного иммунитета, которые вызывали лизис опухолевых клеток в асците. При действии иммуномодуляторов было отмечено уменьшение объемов опухоли у 20% пациентов. Побочные эффекты были умеренными и включали лихорадку, озноб, тошноту и неприятные ощущения в брюшной полости [8].

Учитывая данные об эффективности и хорошей переносимости интраперитонеальной биотерапии, представляет интерес дальнейшее изучение этого перспективного и безопасного метода лечения ОА у больных РЯ.

Цель исследования: оценка эффективности, переносимости и преимуществ для практического применения интраперитонеальной биотерапии ОА у больных с диссеминированным РЯ с использованием ИЛ-2 (Ронколейкин[®], ООО «Биотех», Санкт-Петербург) в монорежиме и в комбинации с аллогенными ЛАК-клетками.

Материалы и методы

В исследование включены больные диссеминированным РЯ, осложненным метастатическими асцитами, в возрасте от 37 до 72 лет ($n = 48$). Из гистологических форм у пациенток преобладала серозная аденокарцинома. К началу внутрибрюшинной ИЛ-2-иммунотерапии или ИЛ-2 в комбинации с аллогенными ЛАК помимо асцита у пациентов, как правило, также имелись и другие метастатические проявления опухолевого процесса. Состояние всех больных было расценено как средней тяжести. До начала интраперитонеальной иммунотерапии все пациентки получали комбинированное лечение, как правило, хирургическое в комбинации с 2 и более линиями полихимиотерапии, преимущественно с применением таксанов и препаратов платины. По поводу основного заболевания пациентки получали лечение на протяжении от 1,5 до 3,5 лет.

Для генерации ЛАК-клеток использовали мононуклеарные лейкоциты, полученные при сепарации периферической крови здоровых доноров (аллогенные ЛАК), которые далее генерировали в лаборатории клеточного иммунитета в присутствии ИЛ-2 в СО₂-инкубаторе в течение 2 сут.

Иммунофенотип полученных ЛАК-клеток проводили на проточном цитометре с использованием мо-

ноклональных антител (США) к основным поверхностным маркерам лимфоцитов.

Цитотоксическую активность лимфоцитов определяли в тесте восстановления 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромидом на НК-чувствительной линии клеток эритробластного лейкоза человека К-562 и на аутологичных опухолевых клетках, выделенных из образцов злокачественных экссудатов пациентов.

Для проведения интраперитонеальной биотерапии брюшная полость дренировалась по стандартным методикам с установкой в нее системы «Плеврокан» на 21 день. У всех пациенток до начала биотерапии ОА был верифицирован цитологическим методом. Злокачественный экссудат максимально удалялся до начала биотерапии и далее через день. В брюшную полость ежедневно вводили препарат рекомбинантного ИЛ-2 – ронколейкин по 1 млн МЕ (1 мг) ± ЛАК по 100–150 клеток 1–5, 8–12, 15–19 дни. По окончании интраперитонеальной биотерапии «Плеврокан» удалялся. На цитологическое исследование экссудат отправляли до проведения иммунотерапии, в середине и по ее окончании.

Оценка эффекта биотерапии проводилась клинически, цитологическим методом, по уровню онкомаркера СА-125 в плазме крови, а также с помощью УЗИ и/или компьютерной томографии брюшной полости и малого таза через 3–4 нед после окончания внутрибрюшинного лечения.

За полный эффект принимали полное исчезновение асцита, за частичный – уменьшение асцита более $\geq 50\%$ от исходного его количества.

Результаты

Иммунофенотип аллогенных ЛАК-клеток, полученных для проведения интраперитонеальной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии, характеризовался высоким уровнем экспрессии активационных антигенов лимфоцитов CD25, CD38 и HLA-DR и молекул адгезии CD57, CD58. ЛАК-клетки также обладали высокой цитотоксической активностью в отношении аутологичных опухолевых клеток из асцитической жидкости.

В зависимости от вида проводимой интраперитонеальной биотерапии все пациенты с ОА РЯ были разделены на 2 лечебные группы:

- 1) больные асцитом, получавшие интраперитонеальную ИЛ-2/аллоген ЛАК-иммунотерапию ($n = 23$);
- 2) больные асцитом, получавшие интраперитонеальную ИЛ-2-иммунотерапию ($n = 25$).

Из наблюдаемых больных 1-й группы ($n = 23$) предшествующее интраперитонеальное введение цисплатины имело место у 3 женщин. Данное лечение было неэффективным. Следует отметить, что выраженный эффект

на фоне интраперитонеальной иммунотерапии наступал только в тех случаях, когда в выпоте отмечалось значительное количество активированных лимфоидных клеток и их митозов.

У пациенток 1-й группы полный эффект был достигнут у 11 (47,8%) женщин, частичный эффект с остаточным экссудатом, не вызывающим жалоб у больных, — у 8 (34,8%) пациенток, и у 4 (17,4%) пациенток эффекта от данного лечения не было. Повторное накопление асцита возникло у 3 больных в сроки от 2 до 4 мес после лечения. Общая эффективность интраперитонеальной ИЛ-2-иммунотерапии составила 70,7% (см. таблицу). Медиана времени до рецидива асцита составила 4 мес.

Во 2-й группе у 25 больных с химиорезистентными формами РЯ течение заболевания осложнилось ОА, они получали интраперитонеальную ИЛ-2-иммунотерапию препаратом ронколейкин. По поводу основного заболевания пациентки получали лечение на протяжении 1–4 лет. Ни у одной пациентки из этой группы предшествующего интраперитонеального введения цитостатиков не было. Полный эффект был достигнут у 8 (32%) пациенток; частичный эффект с остаточным экссудатом, не вызывающим жалоб у больных, — у 10 (40%) пациенток, у 7 (28%) пациенток эффекта от данного лечения не было. Повторное накопление асцита возникло у 4 больных в сроки от 2 до 4 мес после лечения. Общая эффективность интраперитонеальной ИЛ-2-иммунотерапии составила 72,0% (см. таблицу). Медиана времени до рецидива асцита составила 3 мес.

Следует отметить, что после проведения курса интраперитонеальной биотерапии у 13 (56,5%) больных диссеминированным РЯ 1-й группы и у 12 (48,0%) пациенток 2-й группы наблюдалось снижение в крови показателей онкомаркера СА-125.

Проведенные исследования в обеих группах показали примерно равную эффективность интраперитонеальной биотерапии при ОА у больных с диссеминированным РЯ, резистентным к ХТ. Кроме того, клинические данные получили лабораторное подтверждение: в процессе иммунотерапии в асцитическом экссудате опухолевые клетки подвергались лизису пулом активированными ИЛ-2 лимфоцитами. Цитотоксическая активность ЛАК против аутологических опухолевых клеток *in vitro* составляла 86%.

Принципиальным положительным моментом являлась возможность проведения 3 и 4 линий ХТ после эффективной интраперитонеальной биотерапии.

Практически у всех пациенток обеих групп внутрибрюшинная биотерапия сопровождалась гриппоподобным синдромом: повышением температуры тела (максимальные подъемы до 38,5–39,0 °С) и ознобом. Как правило, реакция гипертермии у больных появлялась уже после 1-го введения биопрепаратов. Повы-

Клиническая эффективность интраперитонеальной ИЛ-2/аллоген ЛАК и ИЛ-2-иммунотерапии у больных диссеминированным РЯ с ОА

Эффективность	ИЛ-2/аллогенные ЛАК-клетки (n = 23)	ИЛ-2 (n = 25)
Полная регрессия	11 (47,8%)	8 (32%)
Частичная регрессия	8 (34,8%)	10 (40%)
Общий ответ	19 (82,6%)	14 (72,0%)
Без эффекта	4 (17,4%)	7 (28%)
Медиана времени до рецидива асцита	4 мес	3 мес

шение температуры наступало обычно через 3–4 ч после введения иммуномодуляторов и наблюдалось в течение нескольких часов. Реакция купировалась приемом 0,5–1,0 г парацетамола. Гриппоподобный синдром расценивался не как побочный эффект, а как проявление стимуляции противоопухолевого иммунитета. Гематологической и других видов токсичности на фоне интраперитонеальной биотерапии в обеих группах отмечено не было.

Заключение

Интраперитонеальная биотерапия ОА у больных с диссеминированным химиорезистентным РЯ характеризуется примерно равной высокой клинической эффективностью: объективный эффект при ИЛ-2/аллоген ЛАК-терапии достигнут у 82,6% и при ИЛ-2-терапии — у 72,0% больных с удовлетворительной переносимостью, отсутствием гематологической и других видов токсичности. При цитологическом исследовании экссудата в конце лечения у большинства больных опухолевые клетки отсутствовали, что и подтверждалось клиническим эффектом в виде прекращения или значительного уменьшения асцита. Признаков аутоиммунитета и посттрансплантационных осложнений на фоне данного лечения отмечено не было, и в асцитической жидкости лимфоциты лизировали только опухолевые клетки, не повреждая при этом здоровые. Для широкого практического применения наиболее удобным и доступным представляется интраперитонеальная ИЛ-2-иммунотерапия ронколейкином, не предусматривающая генерацию ЛАК-клеток и отличающаяся хорошей переносимостью.

Таким образом, интраперитонеальную ИЛ-2-иммунотерапию ОА при диссеминированном РЯ, рецидивирующем после 2 линий ХТ, можно проводить амбулаторно и рассматривать как один из этапов комбинированного лечения, который позволяет улучшить качество жизни данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006. С. 205.
2. Давыдов М.И., Летагин В.П., Кузнецов В.В. Рак яичников. В кн.: Опухоли женской репродуктивной системы. М.: Радуга, 2007. С. 164–176; 273–82.
3. Киселевский М.В., Блюменберг А.Г. Адоптивная иммунотерапия рака яичников. Сборник статей, приуроченный к Европейской школе по онкологии, 2001.
4. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:356–60.
5. Feedman R.S., Kudelka A.P., Kavanagh J.J. Clinical and Biological Effects of Intraperitoneal Injections of Recombinant Interferon- and Recombinant Interleukin-2 with or without Tumor-infiltrating Lymphocytes in Patients with Ovarian or Peritoneal Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:225–6.
6. Nagamine I., Yamaguchi Y., Ohara M. et al. Induction of gamma delta T-cells using zoledronate plus interleukin-2 in patients with metastatic cancer. *Hiroshima J Med Sci* 2009; 58:37–44.
7. Pujade-Lauraine E., Guastella J.P., Colombo N. et al. Intraperitoneal recombinant interferon- γ in ovarian cancer patients with residual disease at second-look laparotomy. *J Clin Oncol* 1996;14:343–50.
8. Hua Z., Lit J. Clinical study on immunotherapy of ovarian cancer with tumor infiltrating lymphocytes. *Chung Hua Fu* 1996; 13:555–7.

Диспансеризация онкогинекологических больных. Состояние вопроса в России

С.Н. Пузин¹, Ю.Г. Паяниди², Д.С. Огай³, Е.В. Коржевская², А.Ю. Кашурников², Е.В. Воробьева³

¹ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва;

³отделение онкогинекологии ГУЗ «Московский областной онкологический диспансер»

Контакты: Юлия Геннадьевна Паяниди raian-u@rambler.ru

Одним из основных направлений профилактики заболеваний является диспансеризация населения, осуществляемая государством, обществом, здравоохранением. Особенно это актуально для тех разделов медицины, где высоки показатели заболеваемости и смертности, т. е. для онкологии. В статье приведены основные принципы диспансеризации, применяемые в онкогинекологии.

Ключевые слова: диспансеризация, онкогинекология, приказ

A follow-up of gynecological cancer patients: state-of-the-art in Russia

S.N. Puzin¹, Yu.G. Payanidi², D.S. Ogai³, E.V. Korzhevskaya², A. Yu. Kashurnikov², E.V. Vorobyeva³

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Gynecologic Cancer Unit, Moscow Regional Oncology Dispensary

A state-, society-, public health-run follow-up of the population is one of the basic areas of disease prevention. This is particularly important for medicine sections with high morbidity and mortality rates, i. e. for oncology. The paper indicates the basic follow-up principles used in gynecological oncology.

Key words: follow-up, gynecological oncology, order

Диспансеризация (активное динамическое наблюдение за состоянием здоровья населения) включает комплекс профилактических, диагностических и лечебно-оздоровительных мероприятий.

Целью диспансеризации является формирование, сохранение и укрепление здоровья населения, профилактика заболеваний, снижение заболеваемости, инвалидности, смертности, достижение активного долголетия. Диспансеризация входит в качестве основной составляющей в широкую систему мер по профилактике заболеваний, осуществляемых государством, обществом, здравоохранением [1].

Основные общегосударственные усилия направлены на улучшение условий труда, быта и отдыха населения, обеспечение рационального сбалансированного питания, борьбу с гиподинамией, курением, употреблением алкоголя, т. е. на формирование здорового образа жизни. В этой программе важная роль отводится системе здравоохранения, которая использует диспансерный метод, объединяющий профилактику и лечение, суть которой сводится к выявлению заболеваний на наиболее ранних стадиях и их предупреждение путем систематического медицинского наблюдения за здоровьем населения.

Первоначально принципы и методы диспансеризации использовались для борьбы с социально опасными болезнями, такими как туберкулез, сифилис, трахома и др. В последующем диспансерный метод нашел применение для наблюдения за беременными, детьми, трудящимися ведущих отраслей промышленности и сельского

хозяйства, больными, страдающими хроническими заболеваниями, в том числе и онкологическими.

Началом организации современной онкологической службы явилось Постановление Правительства СССР от 30.04.1945, предусматривавшее создание в каждой области онкологического диспансера, в задачу которого входит лечение и учет онкологических больных. С 1953 г. введен учет онкологических больных не только в онкодиспансерах, но и в лечебных учреждениях всех городских и сельских населенных пунктов.

На сегодняшний день диспансеризация в онкологии подразумевает:

- ежегодный медицинский осмотр с проведением лабораторно-инструментальных исследований для выявления заболеваний на ранних стадиях, а также обследование лиц, имеющих факторы риска развития заболеваний;

- проведение необходимого дообследования пациентов с подозрением на опухолевый процесс с использованием современных методов диагностики, определение состояния здоровья каждого человека;

- осуществление комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий для больных и лиц с факторами риска и последующее систематическое наблюдение за состоянием их здоровья.

Современная структура онкологической службы в России выглядит следующим образом. Первичной организацией онкологической сети является онкологическое отделение при больнице и онкологический кабинет при поликлинике. Врач онкологического ка-

бинета в методическом отношении подчиняется онкологическому диспансеру, а в административном — главному врачу своего лечебного учреждения.

На онкологический кабинет возлагаются следующие важные задачи:

— организация учета и регистрация онкологических больных, т. е. ведение онкологической документации в районе обслуживания поликлиники;

— диспансерное наблюдение за онкологическими больными, состоящими на учете, и диспансеризация больных с предраковыми заболеваниями.

В соответствии с инструкцией Министерства здравоохранения № 590 от 1986 г., большинство больных предраковыми заболеваниями должны выявляться, учитываться и лечиться у врачей-специалистов общей сети. У врача онкологического кабинета должны быть на диспансерном наблюдении все больные со злокачественными новообразованиями, доброкачественными новообразованиями молочных желез (фиброаденома, фиброаденоматоз), ворсинчатыми полипами желудочно-кишечного тракта.

Диспансерное наблюдение после проведенного лечения в 1-й год осуществляется 1 раз в квартал, на 2-й и 3-й год — 1 раз в полугодие, далее — 1 раз в год [2]. Всех больных, взятых на диспансерное наблюдение, распределяют на клинические группы:

Группа Ia — больные с заболеваниями, подозрительными на злокачественные новообразования (ЗН).

Учетная документация: контрольная карта диспансерного наблюдения.

Тактика по отношению к больным: диагноз должен быть уточнен в течение 10 дней.

Сроки диспансеризации: если больная направляется на обследование в другое лечебное учреждение, то участковый врач или онколог обязаны через 7–10 дней проверить, уехала ли она на обследование.

Снятие с учета и перевод в другую клиническую группу: при подтверждении диагноза больная переводится во II или IV клиническую группу, а если диагноз не подтвержден — снимается с учета.

Группа Ib — больные предопухолевыми заболеваниями.

Учетная документация: контрольная карта диспансерного наблюдения.

Тактика по отношению к больным: подлежат лечению в течение месяца.

Сроки диспансеризации: излеченные женщины находятся под диспансерным наблюдением до 1 года, осматриваются 1 раз в 3 мес.

Снятие с учета и перевод в другую клиническую группу: спустя 12 мес после полного выздоровления пациентки снимаются с учета.

Группа II — больные ЗН различной степени тяжести, подлежащие специальному противоопухолевому лечению.

Учетная документация: извещение, контрольная карта, выписка из стационара.

Тактика по отношению к больным: подлежат специальному лечению, которое следует начать не позже 7–10 дней после установления диагноза.

Сроки диспансеризации: врач, направивший больную на лечение, обязан через 7–10 дней проверить, уехала ли пациентка.

Снятие с учета и перевод в другую клиническую группу: после излечения больные переводятся в III клиническую группу. Неизлеченные больные остаются во II, а при появлении метастазов — переводятся в IV клиническую группу (если радикальное лечение им противопоказано).

Группа IIa — больные со ЗН, подлежащие радикальному лечению.

Группа III — практически здоровые женщины, которым проведено радикальное лечение по поводу ЗН.

Если больная ранее на учете не состояла, заводится новая учетная документация, если же состояла на учете, то в контрольной карте изменяют клиническую группу.

Тактика по отношению к больным: на протяжении всей жизни они подлежат диспансерному наблюдению, восстановительному и периодическому общеукрепляющему лечению [3].

Сроки диспансеризации: осматриваются 1 раз в 3 мес в 1-й год после излечения, 1 раз в 6 мес на 2–3-й год, далее — 1 раз в год свыше 3 лет. С учета не снимаются, а при возникновении рецидива или метастазов переводятся во II или IV клинические группы [4].

Группа IV — больные со ЗН, подлежащие только симптоматическому лечению.

Учетная документация: если запущенная стадия выявлена при 1-м обращении, то заполняются извещение, контрольная карта и протокол на запущенный случай ЗН.

Тактика по отношению к больным: подлежат симптоматическому лечению по месту жительства, которое проводится участковым врачом.

Сроки диспансеризации: вызову на контрольные осмотры больные не подлежат, наблюдаются участковым врачом (план лечения вырабатывается вместе с онкологом), с учета не снимаются [5].

Это наиболее многочисленная клиническая группа, поскольку почти 50% всех наблюдаемых онкологических больных получают симптоматическое лечение. В эту группу могут входить и больные на ранних стадиях ЗН, например, преклонного возраста, которым в связи с тяжелой сопутствующей патологией или общим состоянием противопоказано радикальное лечение, а также пациентки, отказавшиеся от радикального лечения.

В России охрана здоровья населения обеспечивается преимущественно государственной системой здравоохранения. Государственная система здравоохранения находится под контролем Министерства здравоохранения РФ, которое несет ответственность за разработку и контроль над системой здравоохранения.

В частности, с целью совершенствования системы Государственного ракового регистра, унификации и стандартизации данных о больных со ЗН в соответствии с международными стандартами, утвержденными ВОЗ для раковых регистров, и требованиями современных информационных технологий, 19.04.1999 издан Приказ Министерства здравоохранения РФ № 135 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра».

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях» подписан 03.12.2009. Согласно этому приказу, настоящий Порядок регулирует вопросы оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения. В частности, больным с онкологическими заболеваниями медицинская помощь оказывается:

– в рамках плановой первичной медико-санитарной помощи – терапевтическая, хирургическая и онкологическая помощь;

– в рамках плановой специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи – специализированная онкологическая помощь.

Оказание плановой помощи больным с онкологическими заболеваниями в рамках первичной медико-санитарной помощи организуется в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях здравоохранения. Оказание плановой специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями осуществляется в федеральных организациях, оказывающих медицинскую помощь, а также в соответствующих организациях, находящихся в ведении субъекта Российской Федерации.

Плановая онкологическая помощь в рамках первичной медико-санитарной помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях оказывается на основе взаимодействия врачей первичного звена здравоохранения: участковых врачей-терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-хирургов и врачей-онкологов. Медицинские работники фельдшерско-акушерских пунктов оказывают медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями в соответствии с рекомендациями врачей-онкологов и врачей-специалистов.

В амбулаторно-поликлинических учреждениях участковые врачи-терапевты, врачи общей практики (семейные врачи), врачи-хирурги во взаимодействии с врачами-специалистами выявляют риск развития онкологических заболеваний.

При подозрении или выявлении опухолевого заболевания пациента направляют в первичный онкологический кабинет (отделение), после чего врач-специалист первичного онкологического кабинета направляет пациента в онкологический диспансер, онкологическую

больницу для уточнения диагноза и определения последующей тактики ведения пациента.

В случае подозрения и/или выявления у пациента ЗН врач-специалист первичного онкологического кабинета уведомляет организационно-методический отдел онкологического диспансера для постановки больного на учет (с его добровольного информированного согласия).

В случае подтверждения в онкологическом диспансере у пациента факта наличия онкологического заболевания, информация о диагнозе пациента (с его добровольного информированного согласия) направляется из организационно-методического отдела онкологического диспансера в первичный онкологический кабинет, из которого был направлен пациент для последующего диспансерного наблюдения.

В амбулаторно-поликлинических учреждениях онкологическая помощь больным с онкологическими заболеваниями оказывается врачами-онкологами в первичном онкологическом кабинете (отделении, дневном стационаре), осуществляющем свою деятельность в соответствии с Положениями об организации деятельности первичного онкологического кабинета с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Плановое стационарное обследование и лечение больных с онкологическими заболеваниями осуществляется в федеральных организациях, оказывающих медицинскую помощь, а также в соответствующих организациях, находящихся в ведении субъекта Российской Федерации.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь больным с онкологическими заболеваниями оказывается в федеральных организациях, оказывающих медицинскую помощь, а также в онкологическом диспансере, онкологической больнице, осуществляющих свою деятельность в соответствии с Положением об организации деятельности онкологического диспансера (онкологической больницы) с учетом рекомендуемых штатных нормативов.

Оснащение онкологического диспансера, онкологической больницы осуществляется в зависимости от профиля структурного подразделения в соответствии со стандартами оснащения.

При выявлении у больного в онкологическом диспансере медицинских показаний к высокотехнологичным методам лечения помощь оказывается ему в соответствии с установленным порядком оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

Больные со ЗН подлежат пожизненному диспансерному наблюдению в онкологическом диспансере. Если течение заболевания не требует изменения тактики ведения пациента, диспансерные осмотры после проведенного лечения осуществляются:

– в течение 1-го года – 1 раз в 3 мес;

– в течение 2-го года – 1 раз в 6 мес, а в дальнейшем – 1 раз в год.

В организации онкологической помощи больным сочетаются лечебные методы (хирургический, радиотерапевтический и лекарственный) и паллиативные мероприятия в отделениях (хосписе), осуществляющих свою деятельность в соответствии с положениями об организации деятельности структурных подразделений федеральных организаций, оказывающих медицинскую помощь онкологическим больным, а также в соответствующих организациях, находящихся в ведении субъекта Российской Федерации.

Скорая медицинская помощь больным со ЗН оказывается станциями (подстанциями) скорой медицинской помощи и отделениями скорой медицинской помощи при районных и центральных районных больницах.

Оказание скорой медицинской помощи больным со ЗН осуществляют специализированные реаниматологические, врачебные и фельдшерские выездные бригады, штатный состав которых определен Приказом Минздравсоцразвития России от 01.11.2004 № 179 «Об утверждении порядка оказания скорой медицинской помощи» (зарегистрирован Минюстом России 23.11.2004, регистрационный № 6136).

При подозрении и/или выявлении у больных ЗН в ходе оказания им скорой медицинской помощи, таких больных переводят или направляют в онкологические диспансеры (онкологические больницы) для определения тактики ведения и необходимости применения дополнительно других методов специализированного противопухолевого лечения.

В случае если проведение медицинских манипуляций, связанных с оказанием помощи онкологическим больным, может повлечь возникновение болевых ощущений у пациента, такие манипуляции должны проводиться с обезболиванием.

Порядок оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях утвержден Приказом Минздравсоцразвития России от 3 декабря 2009 г. № 944н, с шестью Приложениями, в которых отражены:

– Положение об организации деятельности первичного онкологического кабинета городской и центральной районной поликлиники;

– Положение об организации деятельности первичного онкологического отделения городской и центральной районной поликлиники;

– рекомендуемые штатные нормативы медицинского и иного персонала первичного онкологического отделения (кабинета), отделения городской и центральной районной поликлиники, отделений онкологического диспансера (онкологической больницы), отделения паллиативной помощи онкологическим больным;

– Положение об организации деятельности онкологического диспансера (онкологической больницы);

– Стандарт оснащения федеральных организаций, оказывающих медицинскую помощь онкологическим больным, а также соответствующих организаций, находящихся в ведении субъекта Российской Федерации;

– Положение об организации деятельности хосписа при оказании помощи онкологическим больным.

Таким образом, проблема охраны здоровья населения России находится под пристальным вниманием и контролем государства. Об этом министр здравоохранения В.И. Скворцова рассказала на пленарном заседании Генеральной ассамблеи ООН по неинфекционным заболеваниям, которое прошло в Нью-Йорке.

«Для Российской Федерации здоровье граждан является абсолютным государственным приоритетом, — отметила Вероника Игоревна. — За 10 лет финансирование здравоохранения в стране увеличилось более чем в 6 раз. На фоне активно развивающейся национальной реформы здравоохранения проводится реализация общегосударственных концепций по борьбе с табаком и злоупотреблением алкоголем, стратегий по здоровому питанию, развитию массового спорта, формированию здорового образа жизни у разных групп населения, а также приоритетных национальных программ по профилактике и борьбе с наиболее распространенными и социально значимыми неинфекционными заболеваниями. Это позволило улучшить показатели здоровья населения».

По словам министра, формирование здорового образа жизни, борьба с факторами риска, создание единой профилактической среды — это реальный путь к облегчению бремени неинфекционных заболеваний, к которым, несомненно, относится и онкология. Но, безусловно, цель может быть достигнута лишь при совместных действиях всего общества — правительства и всех государственных секторов, министерств и служб, бизнеса, общественности и отдельных граждан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rustin G.J.S., Nelstrop A.E., Bentzen S.M. et al. The Gynecologic Oncology Group Experience in Ovarian Cancer. *Ann of Oncol* 1999;10:1-7.
2. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Избранные лекции по клинической онкологии. М., 2000.
3. Бенинг Л., Мартинович С.В. Терапевтическая онкология. Мюнхен, 1998.
4. Гилязутдинова З.Ш., Михайлов М.К. Онкогинекология: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2000.
5. Резолюция V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 4-7 октября 2000 г. *Росс онкол журн* 2001;2:52-5.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», следует руководствоваться следующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал.

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

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

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

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

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

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

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

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

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

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20—25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте на адрес редакции: redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.



Рекомбинантный ИНТЕРЛЕЙКИН-2 ЧЕЛОВЕКА

РОНКОЛЕЙКИН®

В клинической практике в России и странах СНГ с 1995 года

АКТИВАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ:

- ✓ ИНФЕКЦИОННЫХ
- ✓ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
- ✓ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Применяется у взрослых и детей с первого дня жизни



www.biotech.spb.ru

☎ (812) 346-60-16

На правах рекламы. Регистрационное удостоверение № ЛС-001810 от 27.07.2011 года