

О
Г
Л
А
В
И
Е

ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

2 '10

**МРТ-семиотика
фиброаденом**

**Болевой синдром:
методы лечения**

**Подкожная
мастэктомия –
за и против**

**FIGO. Изменения
в классификации**

**Лейомиомы.
Редкие формы**

phytoneering

Целебная сила растений

Мастодинон®

Растительный негормональный препарат

Нежная забота
о Вашей груди



Рег. уд.
П № 014026/02
от 09.10.2007
П № 014026/01
от 09.10.2007

- Эффективен при мастопатии и предменструальном синдроме
- Восстанавливает нарушенный баланс гормонов, воздействуя на причину заболевания
- Устраняет боли в молочных железах
- Хорошо переносится



BIONORICA®

The *phytoneering* company

<http://www.bionorica.ru>

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

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

2'10

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. **А.Д. Зикиряходжаев**
A.D. Zikiryakhodzhaev

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | EDITORIAL BOARD

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

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

к.м.н. **Я.В. Вишневецкая (Москва)**
Ya.V. Vishnevskaya (Moscow)

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

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

к.м.н. **Л.Г. Жукова (Москва)**
L.G. Zhukova (Moscow)

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

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

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

чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. **Н.Е. Кушлинский (Москва)**
Prof. N.E. Kushlinsky,

Corresp. Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

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

чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. **И.В. Поддубная (Москва)**
Prof. I.V. Poddubnaya,

Corresp. Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

чл.-корр. РАМН, проф., д.м.н. **В.Ф. Семиглазов (С.-Петербург)**
Prof. V.F. Semiglazov,

Corresp. Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Saint Petersburg)

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

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

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

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

проф., д.м.н. **К.И. Жордания**
Prof. K.I. Zhordania

проф., д.м.н. **В.В. Кузнецов**
Prof. V.V. Kuznetsov

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. **Ю.Г. Паяниди**
Yu.G. Payanidi

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

проф., д.м.н. **А.Н. Грицай (Москва)**
Prof. A.N. Gritsai (Moscow)

д.м.н. **М.В. Киселева (Обнинск)**
Prof. M.V. Kiseleva (Obninsk)

проф., д.м.н. **В.П. Казаченко (Москва)**
Prof. V.P. Kazachenko (Moscow)

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

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

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

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

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

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

к.м.н. **С.В. Хохлова (Москва)**
S.V. Khokhlova (Moscow)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ | FOREIGN EDITORS

д.м.н. **И.А. Косенко (Белоруссия)**
I.A. Kosenko (Belarus)

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

проф., д.м.н. **Ю. Талжибаева (Узбекистан)**
Prof. Yu. Tadzhibayeva (Uzbekistan)

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

Статьи направлять по адресу:
115478 Москва, Каширское шоссе,
д. 24, а/я 35, проф. В.П. Летягину
e-mail: azizz@mail.ru

Заведующая редакцией **А.Г. Шегай**
Редактор **Н.В. Черножукова**

Корректор **Н.В. Колесникова**
Дизайн и верстка **Е.В. Степанова**
Служба подписки и распространения
В.Ю. Тимохина, +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. 2010.
№2. 1—104
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2010
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166
Отпечатано в типографии
ООО «Графика»

Тираж 2000 экз.

МАММОЛОГИЯ

Актуальная тема

С.В. Серебрякова, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин, Е.А. Юхно
 Магнитно-резонансная семиотика фиброаденом молочных желез 4

Проблема

В.В. Брюзгин
 Интервенционные методы лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных 10

Диагностика опухолей молочной железы

Н.И. Рожкова, И.М. Фролов
 Клинико-радиологическая оценка разных вариантов первично-множественного рака молочной железы 21

Лечение опухолей молочной железы

Ю.В. Ефимкина, И.А. Гладилина, М.И. Нечушкин
 Применение гипофракционированных режимов лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы I–IIa стадий 26

В.А. Уйманов, А.В. Триголосов, М.И. Нечушкин, И.А. Гладилина
 Сравнительный анализ методов воздействия на парастернальный лимфоколлектор в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы операбельных стадий 31

Лекция

А.А. Волченко
 Подкожная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса. Новые возможности хирургического лечения больных раком молочной железы 36

Новые технологии

Ш.Х. Ганцев, М.Г. Галеев, Р.Ш. Ишмуратова, Д.С. Турсуметов, В.Ю. Тихонова, А.В. Султанбаев, Ш.М. Хуснутдинов, М.А. Татунов, Ф.Ш. Зайнуллин
 Новые технологии и возможности стадирования рака молочной железы по критерию N *ex vivo* 40

Л.К. Цой, В.Н. Богатырев, В.П. Летагин, Я.В. Вишневская, А.М. Платова
 Клиническое значение p53 и показателей ДНК-проточной цитофлуориметрии в сочетании с клинико-морфологическими факторами прогноза при раке молочной железы 44

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

А.В. Снеговой, Л.В. Манзюк
 Эффективность Гептрала® в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией ... 47

Е.Г. Новикова, И.А. Корнеева, Е.А. Ронина, С.А. Щельцына, Е.Д. Пашанов
 Еженедельный режим применения топотекана в лечении рецидивирующего рака яичников: поиск альтернатив в борьбе за качество жизни 53

ГИНЕКОЛОГИЯ

Проблема

С.В. Иванов, М.А. Самушия, В.В. Кузнецов, В.А. Горбунова, В.П. Козаченко, В.В. Баринков, Е.А. Мустафина
 Ипохондрическое развитие по типу паранойи борьбы у пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы 60

Т.И. Захарова, Ю.Г. Паяниди, К.И. Жорданиа, Н.И. Лазарева, Е.В. Коржевская
 Лейомиомы матки и метастазы: описание клинического наблюдения 68

Диагностика опухолей репродуктивной системы

Е.В. Коржевская, В.П. Козаченко, Ю.Г. Паяниди
 Новые классификации злокачественных опухолей женских половых органов (FIGO и TNM) 71

Е.А. Мустафина, В.В. Баринков, М.А. Шабанов, В.И. Пескова, Л.И. Бокина
 Влияние морфологических признаков рака тела матки II стадии на возникновение рецидивов и метастазов 78

Лечение опухолей репродуктивной системы

Д.А. Лисаев, Б.О. Толокнов, Е.Е. Махова, И.В. Маркина
 Особенности клиники, диагностики и лечения эпителиоидной трофобластической опухоли 84

Новые технологии

А.А. Пароконная, Е.Г. Тырсина, А.А. Лушикова, М.И. Нечушкин, Е.Б. Кампова-Полевая, И.Ю. Давыдова
 Угроза потери фертильности у онкологических больных репродуктивного возраста и современные возможности криоконсервации оварияльной ткани 89

Е.А. Свидинская, Т.А. Джигладзе, В.М. Зуев
 Роль определения молекулярно-генетических маркеров в диагностике и прогнозировании течения заболеваний шейки матки 93

Нам пишут гинекологи

Е.Г. Шварев, Л.В. Дикарева, А.К. Аюпова, Г.Е. Шварев
 Биохимические и морфологические особенности биологических жидкостей больных быстрорастущей миомой матки 99

ПРЕСС-РЕЛИЗ 103

MAMMOLOGY

Topical issue

S.V. Serebryakova, G.E. Trufanov, V.A. Fokin, E.A. Yukhno
Magnetic resonance semiotics of breast fibroadenomas 4

Problem

V.V. Bryuzgin
Intervention treatments for chronic pain syndrome in cancer patients 10

Diagnosis of breast tumors

N.I. Rozhkova, I.M. Frolov
Clinical and radiological evaluation of breast polyneoplasms 21

Treatment for breast tumors

Yu.V. Efimkina, I.A. Gladilina, M.I. Nechushkin
Use of hypofractionated radiotherapy regimens after organ-sparing surgery for Stages I-IIA breast cancer 26

V.A. Uimanov, A.V. Trigolov, M.I. Nechushkin, I.A. Gladilina
Comparative analysis of parasternal lymph collector exposures in the organ-sparing treatment of patients with operable breast cancer 31

Lecture

A.A. Volchenko
Subcutaneous mastectomy with nipple-areolar preservation: new feasibilities of surgical treatment in patients with breast cancer 36

New technologies

Sh.Kh. Gantsev, M.G. Galejev, R.Sh. Ishmuratova, D.S. Tursumetov, V.Yu. Tikhonova, A.V. Sultanbayev, Sh.M. Khusnutdinov, M.A. Tatunov, F.Sh. Zainullin
New technologies and possibilities of breast cancer staging by the criterion N *ex vivo* 40

L.K. Tsoi, V.N. Bogatyrev, V.P. Letyagin, Ya.V. Vishnevskaya, A.M. Platova
The clinical value of p53 and the parameters of DNA-flow cytofluorometry in combination with clinical and morphological predictors in breast cancer 44

PHARMACOTHERAPY

A.V. Snegovoy, L.V. Manzyuk
Efficacy of Heptral® in the treatment of hepatic toxicity induced by cytostatic chemotherapy 47

E.G. Novikova, I.A. Korneyeva, E.A. Ronina, S.A. Shcheltsyna, E.D. Pashanov
Weekly topotecan regimen in the treatment of recurrent ovarian cancer: search for alternatives to upholding the quality of life 53

GYNECOLOGY

Problem

S.V. Ivanov, M.A. Samushia, V.V. Kuznetsov, V.A. Gorbunova, V.P. Kozachenko, V.V. Barinov, E.A. Mustafina
Hypochondriacal development via expansive paranoia-type in patients with reproductive organ malignancies 60

T.I. Zakharova, Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania, N.I. Lazareva, E.V. Korzhevskaya
Uterine leiomyomas and metastases: Description of a case 68

Diagnosis of reproductive system tumors

E.V. Korzhevskaya, V.P. Kozachenko, Yu.G. Payanidi
New classifications of female genital malignancies (FIGO and TNM) 71

E.A. Mustafina, V.V. Barinov, M.A. Shabanov, V.I. Peskova, L.I. Bokina
Impact of the morphological signs of Stage II corpus uteri cancer on the occurrence of recurrences and metastases 78

Treatment of reproductive system tumors

D.A. Lisayev, B.O. Toloknov, E.E. Makhova, I.V. Markina
Epithelioid trophoblastic tumor: clinical presentation, diagnosis, and treatment 84

New technologies

A.A. Parokonnaya, E.G. Tyrsina, A.A. Lushnikova, M.I. Nechushkin, E.B. Kampova-Polevaya, I.Yu. Davydova
Threat of fertility loss in cancer patients of reproductive age and the current feasibilities of ovarian tissue cryopreservation 89

E.A. Svidinskaya, T.A. Dzhibladze, V.M. Zuyev
Role of determination of molecular genetic markers in the diagnosis and prediction of the course of cervix uteri diseases 93

Gynecologists' letters to the editor

E.G. Shvarev, L.V. Dikareva, A.K. Ayupova, G.E. Shvarev
The biochemical and morphostructural features of biological fluids in patients with rapidly growing uterine myoma 99

PRESS RELEASE 103

Магнитно-резонансная семиотика фиброаденом молочной железы

С.В. Серебрякова, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин, Е.А. Юхно

Кафедра рентгенологии и радиологии ВМедА, Санкт-Петербург

Контакты: Светлана Владимировна Серебрякова svsebr@yandex.ru

В настоящее время в России различные доброкачественные патологические заболевания молочной железы диагностируют у 60% женщин. Это связано с невозможностью дооперационного распознавания гистологической принадлежности выявленного узлового образования — его обнаружение является показанием к хирургическому лечению. В данном исследовании на примере 67 гистологически подтвержденных фиброаденом (ФА) описана их магнитно-резонансная семиотика и представлены дифференциально-диагностические критерии, используемые при проведении магнитно-резонансной маммографии с динамическим контрастным усилением. Для ФА характерны наличие четких, ровных контуров, однородная внутренняя структура, центробежное и гомогенное накопление контрастного вещества в течение всего времени исследования без деформации сосудистой сети молочной железы вокруг. Одним из критериев, позволяющих проводить дифференциальную диагностику ФА со злокачественными образованиями, является оценка их васкуляризации.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, диагностика, фиброаденома молочной железы

Magnetic resonance semiotics of breast fibroadenomas

S.V. Serebryakova, G.E. Trufanov, V.A. Fokin, E.A. Yukhno

Department of Roentgenology and Radiology, Military Medical Academy, Saint Petersburg

Various benign breast abnormalities are diagnosed in 60% of women in Russia today. This is associated with failure of preoperative recognition of the histological class of an identified nodular mass — its detection is an indication for surgical treatment. By using 67 histologically verified breast fibroadenomas (FA) as an example, the authors describe their magnetic resonance semiotics and present the differential diagnostic criteria used during dynamic contrast-enhanced magnetic resonance mammography. FAs are characterized by well-defined uniform outlines, homogeneous internal structure, centrifugal and homogeneous accumulation of contrast media throughout the study, without deforming the breast vasculature around. One of the criteria that permit differential diagnosis of FA with malignancies is their estimated vascularization.

Key words: magnetic resonance imaging, diagnosis, breast fibroadenoma

Введение

Фиброаденома (ФА) — это доброкачественная опухоль, исходящая из железистой ткани и характеризующаяся экспансивным характером роста. Она чаще встречается у женщин репродуктивного возраста и составляет до 18% всех узловых образований молочной железы (МЖ) [1–3].

Считается, что ФА формируются при повышенной концентрации эстрогенов, а при нормализации их уровня ведут себя так же, как и обычные дольки МЖ в зависимости от фазы менструального цикла. У подростков в период полового созревания и у женщин при прерывании беременности могут возникать гигантские ФА, характеризующиеся быстрым ростом. По этой причине некоторые исследователи относят ФА к дистормональным дисплазиям [4–5].

По данным различных авторов, озлокачествление ФА составляет от 0,1 до 2–3% случаев, а риск возник-

новения злокачественности связан с гистологическим строением опухоли, в частности интраканаликулярная ФА озлокачествляется в 2–7,5 раза чаще [6–8].

ФА возникают из эпителия железистых долек, связанных с ними протоков и интрадуктальной соединительной ткани. В зависимости от диаметра образующих опухоль протоков, обусловленного взаимоотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов, различают пери- и интраканаликулярную ФА [9].

Для интраканаликулярных ФА характерна высокая доля случаев васкуляризации — 33,4%, при выраженном пролиферативном процессе появляются участки асимметричного усиления кровотока, а периканаликулярные ФА чаще аваскулярны [10].

Длительно существующие ФА подвергаются инволютивным изменениям, которые приводят к атрофии эпителия, возникновению фиброза, гиалиноза,

обызвествлению и оссификации стромы. Периканаликулярные ФА обызвествляются в 90% случаев [11].

При клиническом обследовании ФА выявляют в 67% случаев. В половине из них на основании пальпаторных данных дифференциальная диагностика затруднена и проводится между кистой, узловой формой фиброаденоматоза и раком [10, 12].

На маммограммах типичным для ФА признаком является наличие узла с четкими границами и ободком просветления (признак экспансивного роста), который встречается лишь у 30% больных [13].

Ультразвуковой метод имеет определенные недостатки, обусловленные пределами его возможностей, к которым относят низкую информативность при жировой инволюции, трудности при выявлении опухоли, расположенной ретромаммарно у грудной клетки в железах большого объема. Цветная доплеросонография вносит свои дополнения в дифференциальную диагностику узловых образований с учетом их васкуляризации [14].

Вопрос лечения ФА остается спорным и в отечественной литературе до сих пор детально не решен. Считается, что нереально спрогнозировать, в какой момент доброкачественная опухоль может озлокачествиться, а дифференциально-диагностические признаки как при маммографии, так и при ультразвуковом исследовании (УЗИ) не являются достоверными и требуют гистологического подтверждения. В связи с невозможностью дооперационного распознавания гистологической принадлежности ФА ее обнаружение является показанием к хирургическому лечению [15, 16].

Одним из новых неинвазивных методов обследования МЖ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Многие авторы отмечают эффективность применения данного метода в предоперационном обследовании женщин с узловыми образованиями МЖ [17–19].

Цель исследования — описание магнитно-резонансной (МР) семиотики ФА МЖ на основе выполнения динамического контрастного усиления.

Материалы и методы

В период с сентября 2004 по декабрь 2008 г. МРТ МЖ была проведена 298 пациенткам. Результаты исследований оценивали ретроспективно с последующим сопоставлением данных МРТ и гистологического анализа.

Из 298 образований 95 (32%) оказались доброкачественными и 203 (68%) — злокачественными. Участки фиброзно-кистозных изменений при этом не измеряли. Средний возраст пациенток с доброкачественными образованиями составил 38 ± 14 года (от 24 до 75 лет). Из доброкачественных образований ФА выявлены у 67 (70,5%), листовидные ФА — у 8 (8,4%), локализованная форма фиброаденоматоза — у 11 (11,6%), цистоаденопапилломы — у 7 (7,4%) и галактоцеле — у 2 (2,1%) больных.

Методика выполнения МРТ с динамическим контрастным усилением

МРТ МЖ выполняли на аппарате «Magnetom Symphony» («Siemens») с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла и использованием специальной поверхностной катушки. Сначала для первичной оценки структуры МЖ получали T2-взвешенные изображения (ВИ) без жироводавления и с его применением в аксиальной и корональной плоскостях, при этом использовали большое поле обзора (FOV), захватывающее весь объем МЖ и подмышечную область; для уменьшения артефактов от сердечных сокращений на эту область накладывали сатуратор.

В целях динамического контрастного усиления применяли T1-ВИ 3D FLASH FS в аксиальной плоскости с одной преконтрастной серией и шестью постконтрастными (5 серий сразу после внутривенного введения парамагнитного контрастного вещества — КВ без временной задержки между ними и 1 отсроченную — через 7–10 мин). В качестве парамагнитных КВ использовали полу- и одномолярные парамагнитные контрастирующие средства.

После завершения сканирования осуществляли постпроцессорную обработку полученных данных, включавшую применение методики цифровой субтракции (вычитания), построение MIP-реконструкций и динамических кривых, которые разделяли на 3 типа: I тип — нарастание интенсивности МР-сигнала на протяжении всего исследования, II тип — линейное нарастание интенсивности сигнала в течение первых 2–3 мин после введения КВ с последующим выходом на плато и III тип — пик интенсивности сигнала, проходящийся на первые минуты, затем быстрое последующее снижение интенсивности. За 0% принимали интенсивность сигнала, полученного от ткани образования, на преконтрастных изображениях.

Результаты анализа представляли либо в табличном виде, либо в виде графической зависимости с последующим цветовым картированием полученных данных и построением цветных перфузионных карт накопления КВ (wash-in, математическое вычитание из второй постконтрастной серии первой преконтрастной), вымывания КВ (wash-out, математическое вычитание из третьей постконтрастной серии последней), степени увеличения максимальной интенсивности сигнала в течение всего времени динамического измерения (MIP time), перфузии с вычислением интеграла положительного накопления (площадь под кривой, PEI) и времени появления максимального перфузионного сигнала (TTP). Углубленный анализ динамических кривых и цветовых карт предоставляет дополнительную информацию о кинетике контрастирования образования, перфузии опухоли и объеме локального кровотока, что пропорционально внутрисосудистой концентрации КВ, числу капилляров,

их размерам, нарушению проницаемости эндотелия, а также накоплению КВ в межклеточной жидкости.

МР-исследование по возможности старались проводить между 6-м и 14-м днями менструального цикла, так как в другие дни может наблюдаться неспецифическое диффузное или очаговое усиление, обусловленное физиологическими изменениями гормонального фона.

Результаты

В 74,2% случаев ФА определялись у женщин, имеющих диффузные фиброзно-кистозные изменения МЖ, причем на фоне хорошо выраженной железистой ткани — у 34,3% пациенток, при начальных проявлениях жировой инволюции — у 39,1%, что затрудняло выявление данных образований на маммограммах.

ФА на МР-изображениях представляли собой солидные образования, в 68,6% случаев расположенные поперек оси МЖ. У 42,1% больных продольный размер образования превышал поперечный. У 51,6% женщин продольный размер был примерно равен поперечному — разница не превышала 5 мм. В 70,5% наблюдений ФА были единичными, в 29,5% — множественными (рис. 1а, б, в). Размеры ФА варьировали от 7 до 57 мм.

ФА имели овальную (41,8% случаев) или округлую (50,7%) форму, небольшая дольчатость отмечена у 49% пациенток. Контур ФА практически

всегда были четкими, МР-структура в 90,5% случаев однородная, на преконтрастных T1-ВИ МР-сигнал был изоинтенсивным в 74,7% наблюдений. Особенности в виде отсутствия ровных контуров, нечеткости зафиксированы у 10,5% женщин (рис. 1г), чаще при наличии у них длительно существующих или множественных ФА крупных размеров. Неоднородная внутренняя структура, обусловленная наличием кальцинатов или фиброзных включений, выявлена у 9,4% больных. Склерозированные ФА на T1- и T2-ВИ имели низкую интенсивность МР-сигнала за счет гиалиноза и обызвествления стромы, при этом при использовании жироподавления сигнал от них может быть более интенсивным (рис. 1д, е).

Таким образом, при выполнении МРТ для ФА на преконтрастных изображениях характерна следующая МР-семиотика:

- неизмененные кожные покровы;
- отсутствие нарушения структуры окружающих тканей;
- округлая или овальная форма;
- четкие, ровные контуры;
- преобладание продольного размера образования над поперечным;
- однородная внутренняя структура.

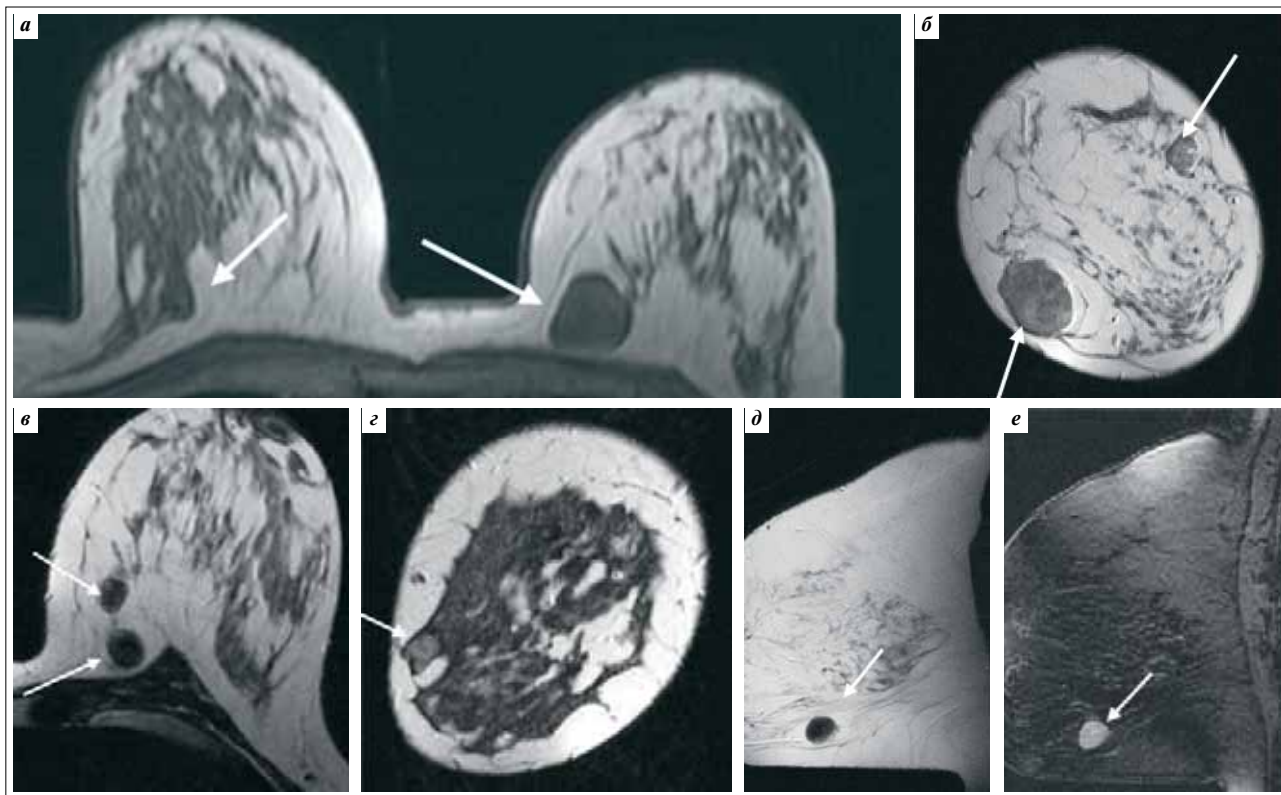


Рис. 1. Варианты МР-изображения ФА (указаны стрелками) на преконтрастных изображениях. На нативных МР-изображениях ФА имеют вид изоинтенсивных округлых образований с четкими контурами и однородной структурой на T1-ВИ (а, д) и T2-ВИ (б, в, г). ФА могли быть как единичными (а, д, е), так и множественными (б, в), в редких случаях они имели неоднородную структуру и неровные контуры (е). Инволютивная склерозированная (гиалинизированная) ФА на фоне светлой жировой ткани имеет вид округлого образования низкой интенсивности сигнала на T1-ВИ (д), при использовании жироподавления сигнал от нее повышен на фоне темного сигнала от жира (е — T1-ВИ)

Для оптимизации дифференциальной диагностики дополнительную информацию получали при наблюдении за кинетикой контрастирования. При проведении динамического контрастирования в подавляющем большинстве случаев (70,5%) ФА имели вид узловых образований, гомогенно и незначительно накапливающих парамагнитное КВ (красной стрелкой отмечены изображения, полученные до и после контрастирования).

У большинства (80%) женщин старше 40 лет после введения КВ ФА медленно и незначительно (до 50%) накапливали парамагнитное вещество в течение всего времени исследования (рис. 2).

При построении цветных перфузионных карт динамического исследования для слабоваскуляризированных ФА особых различий по сравнению с окружающей тканью МЖ не зарегистрировано. В связи с этим оценка их размеров, расположения и структуры в основном проводилась на основании преконтрастных (нативных) изображений. В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Р., 47 лет. При прохождении планового медицинского осмотра предъявляла жалобы на постоянные болевые ощущения в молочных железах в течение 2 мес. При проведении рентгеновской маммографии выявлен умеренно выраженный диффузный фибroadеноматоз с локальным уплотнением в верхненаружных отделах правой железы. Проведена динамическая МР-маммография, при которой была диагностирована небольшая слабоваскуляризированная ФА (рис. 3).

Нами проведена оценка значимости различия частоты выявления максимальной интенсивности МР-сигнала у женщин в разных возрастных подгруппах. Для ФА получено достоверное различие ($p < 0,001$) распределений, при этом в группе пациенток моложе 35 лет оно характеризовалось значительной долей случаев выявления интенсивности $> 100\%$ для центральной области (62,5%) и периферических отделов (37,5%). У всех остальных женщин наблюдалась типичная МР-семиотика неинтенсивного (до 50%) и постепенного центробежного контрастирования данных образований, что указывает на снижение у них показателей кровотока. Скорость и интенсивность контрастирования периферических отделов по сравнению с центральной областью независимо от возраста пациенток сравнимы по значениям ($p > 0,05$): интенсивность МР-сигнала во время исследования не превышала 100%, и график

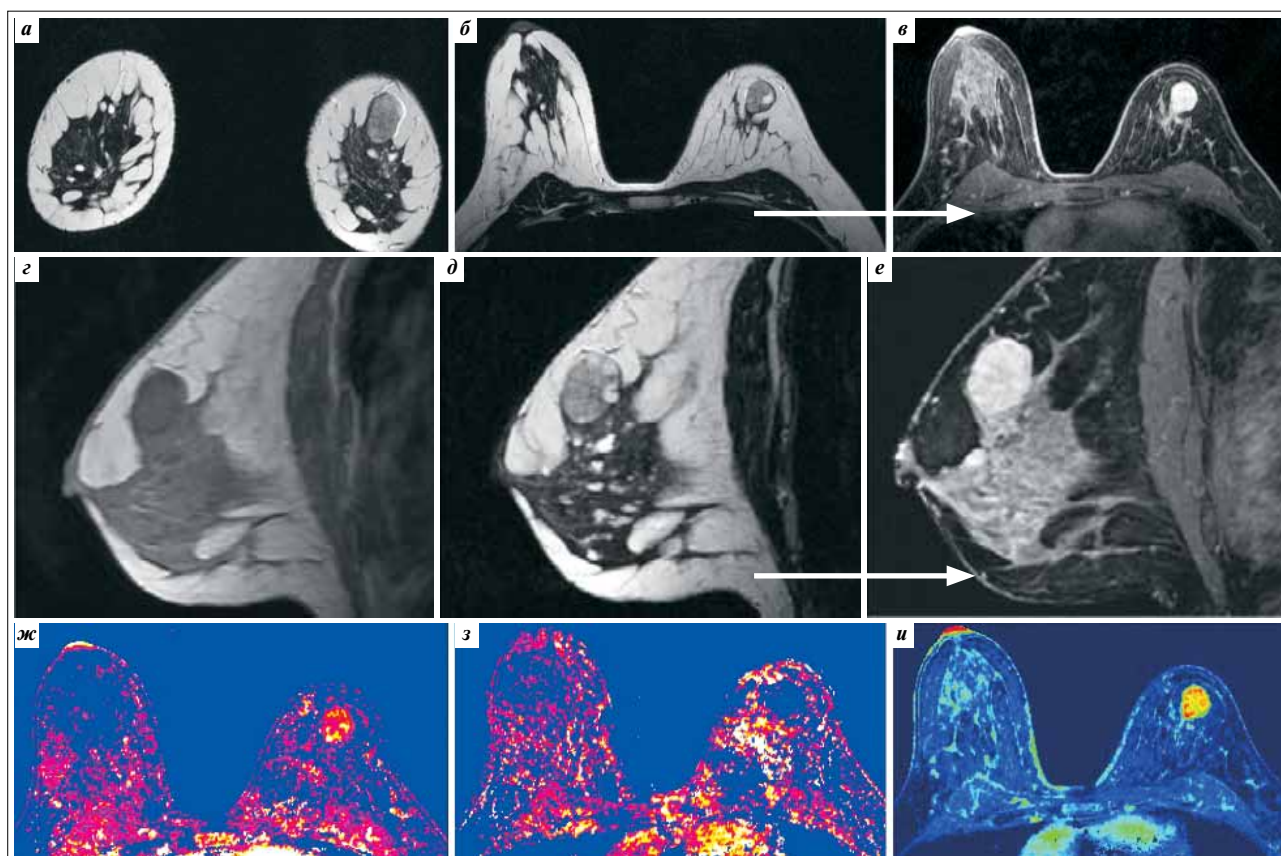


Рис. 2. МР-маммограммы больной К., 35 лет. Крупная ФА левой МЖ. На преконтрастных изображениях определяется округлое образование достаточно однородной структуры, имеющее изоинтенсивный сигнал на T2-ВИ (а, д) и слабопониженный — на T1-ВИ (б, з), при динамическом контрастном усилении достаточно равномерно накапливает парамагнитное КВ (в, е). При построении цветных перфузионных карт ФА характеризуется накоплением КВ в первые минуты (ж, wash-in) с последующей задержкой вымывания на фоне неизменной ткани МЖ в результате аккумуляции КВ в межтканевом пространстве (з, wash-out), что более отчетливо определяется на перфузионной карте (и, PEI)

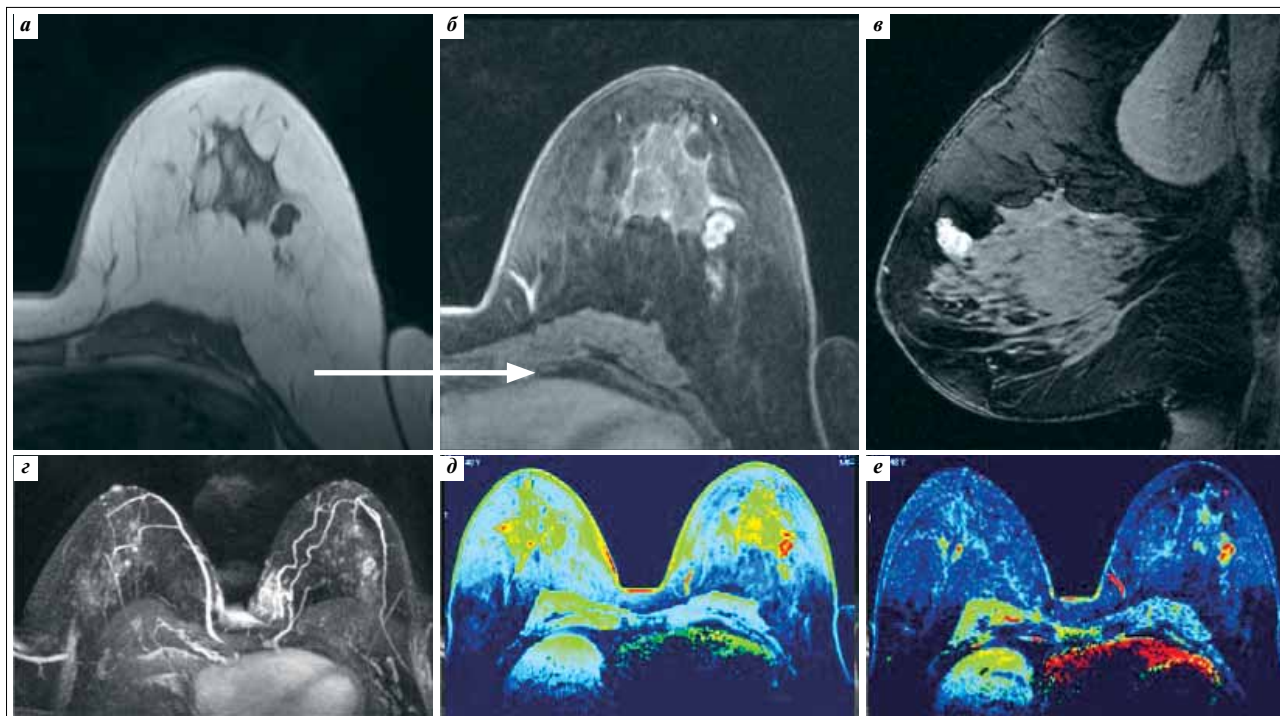


Рис. 3. Пациентка Р., 50 лет. Смешанная ФА в левой МЖ. На МР-маммограммах определяется опухоль с четкими, ровными контурами, изо-гипоинтенсивная на T1-ВИ (а), при динамическом контрастном усилении (б, в) характеризующаяся незначительным накоплением КВ, что более отчетливо визуализируется при построении MIP-реконструкции (г) и цветowych перфузионных карт (д – MIPr, е – PEI)

соответствовал I типу кривой зависимости интенсивности МР-сигнала от времени (100%).

Для васкуляризированных ФА было характерно повышение сигнала в течение всего времени динамического исследования, что на цветных картах притока определялось в виде участков повышения интенсивности (оценка с 1-й по 3-ю серии динамического сканирования). В зависимости от дальнейшего накопления в фазу оттока (оценка с 3-й по 7-ю серию динамического сканирования) ФА либо не отличались от окружающей ткани железы, либо на инвертированных изображениях выглядели как зоны отсутствия сигнала в результате задержки вымывания КВ из межтканевой жидкости. При построении карт ТТР, PEI и MIPr васкуляризированные ФА характеризовались равномерным накоплением КВ во всех отделах образования, значительно превышающим интенсивность, полученную от окружающей ткани МЖ (рис. 4).

Деформации сосудистой сети МЖ вокруг ФА в наших наблюдениях не выявлено.

При построении кривых «интенсивность сигнала – время» доброкачественные узловые образования МЖ характеризовались преимущественно I типом (87,3%) – кривая постоянного роста МР-сигнала, реже II типом (12,7%) накопления КВ.

Для всех гистологических групп ФА (пери-, интраканаликулярные и смешанные) характерны одинаковые типы кривых – это преимущественно I и гораздо реже II тип, т.е. статистически достовер-

ных отличий не определяется. III тип накопления КВ при доброкачественных образованиях в наших наблюдениях не встречался.

После проведения динамического контрастного усиления и постпроцессорной обработки для ФА были характерны следующие признаки:

- отсроченное накопление парамагнитного КВ;
- низкая степень интенсивности МР-сигнала (<50%);
- центробежный (первично в центре) характер контрастирования;
- I тип кривой «интенсивность сигнала – время»;
- неизменная сосудистая сеть и отсутствие питающего сосуда.

Таким образом, ФА были выявлены у женщин преимущественно молодого возраста в виде единичных образований, не нарушающих структуру окружающих тканей, с преобладанием продольного размера, округлой или овальной формы, с четкими, ровными контурами, однородной МР-структуры. При внутривенном введении парамагнитного КВ ФА минимально центробежно и гомогенно накапливали его в течение всего времени исследования без деформации сосудистой сети вокруг МЖ. При построении кривых «интенсивность сигнала – время» отмечено постоянное нарастание интенсивности сигнала в течение всего периода исследования.

Более чем у половины больных в возрасте до 35 лет ФА диаметром >10 мм были гиперваску-

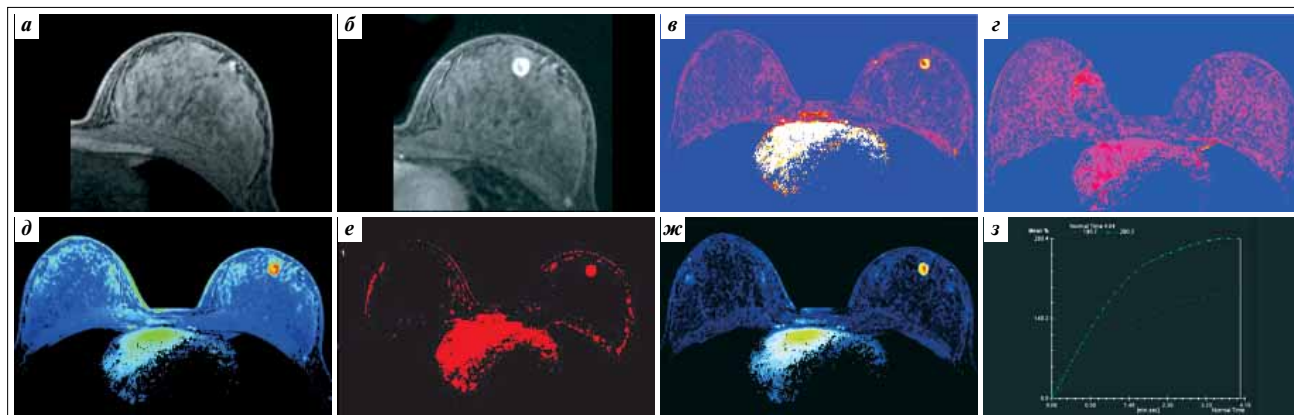


Рис. 4. Пациентка Н., 26 лет. Гиперваскуляризованная интраканаликулярная ФА левой МЖ. На преконтрастных изображениях ФА имеет изоинтенсивный сигнал и отчетливо не визуализируется на фоне хорошо развитой железистой ткани МЖ, которая имеет те же сигнальные характеристики (а). После внутривенного болюсного введения парамагнитного КВ ФА характеризуется неравномерным (б) и равномерным накоплением КВ на протяжении всего времени исследования, что отчетливо отражается при построении графической зависимости увеличения интенсивности сигнала в течение времени (з, П тип кривой: синяя — от периферических, зеленая — от центральных отделов ФА). ФА быстро накапливает КВ в первые минуты исследования (в, wash-in) с задержкой его вымывания на фоне неизменной железистой ткани МЖ (г, wash-out) и по сравнению с ней. Повышенная васкуляризация ФА отчетливо определяется на цветовых перфузионных картах (д — MIP time, е — TTP, ж — PEI)

ляризованы и в большинстве случаев на протяжении исследования интенсивно накапливали КВ, начиная с центральных отделов. Для всех остальных женщин зафиксирована типичная МР-картина неинтенсивного и постепенного центробежного контрастирования данных образований, что указывает на снижение у них показателей кровотока.

Информативность МР-исследования имела наибольшую значимость при выявлении данных образований, когда они не были распознаны дру-

гими методами лучевой диагностики, особенно при ретромаммарном расположении, множественности и двусторонней локализации процесса на фоне «рентгеноплотной» железистой ткани МЖ.

Выводы

МР-маммография с динамическим контрастным усилением является информативной методикой, позволяющей проводить дифференциальную диагностику ФА со злокачественными образованиями МЖ на основе оценки их васкуляризации.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. Маммология 2006;(1):9–13.
- Давыдов М.И., Высоцкая И.В., Кушлинский Н.Е. Практическая маммология. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летагина. М.: Практическая медицина, 2007; с. 8–16.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Мастопатия — угроза малигнизации? Тетра Medika Nova 2005;(2):52–6.
- Линденбратен Л.Д., Бурдина Л.М., Пинхосевич Е.Г. Маммография: учебный атлас. М.: Видар, 1997.
- Певгова Г.Ю. Место заместительной гормональной терапии в лечении доброкачественных гиперпластических заболеваний молочных желез. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2003.
- Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. М.: МедПрессинформ, 2005.
- Berg W.A., Birdwell R.L., Gombos E.C. Diagnostic imaging. Breast. AMIRSYS, 2006.
- Rotten D., Levallant J.M., Zerai L. Analysis of normal breast tissue and a solid breast masses using three-dimensional ultrasound mammography. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;14:114–24.
- Holkombe C., Pugh N., Lyons K. Blood flow in breast cancer and fibroadenoma estimated by color Doppler ultrasound. Br J Surg 1995;82(6):787–96.
- Нейштадт Э.Л., Воробьева О.А. Патология молочной железы. СПб.: Фолиант, 2003.
- Назаренко Г.И., Юрескул И.В., Богданова Е.Г. Современная диагностика заболеваний молочных желез с использованием передовых медицинских технологий. Мед визуал 2003;(1):54–61.
- Харченко В.П., Рожкова Н.И. Клиническая маммология, рентгенологическая и сонографическая семиотика доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. Тематический сборник, 1-е изд. М., 2005; с. 97–138.
- Бурдина Л.М., Маковкин Д.В. Методы и средства современной рентгенодиагностики заболеваний молочной железы: практическое руководство для врачей. М.: Стром, 2003.
- Заболотская Н.В., Заболотский В.С. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М.: Стром, 2005.
- Прилепская В.Н., Швецова О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии. Гинекология 2000;2(6):201–4.
- Прокопенко С.П. Инвазивная рентгенодиагностика в диагностике и лечении доброкачественных заболеваний молочной железы. Вопр онкол 2000; 46(6):693–8.
- Качанова Т.Н. Магнитно-резонансная томография молочных желез. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
- Knopp M.V., Bourne M.W., Sardanelli F. Gadobenate dimeglumine-enhanced MRI of the breast: analysis of dose response and comparison with gadopentetate dimeglumine. Am J Roentgenol 2003;181:663–76.
- Jacobs M.A., Barker P.B., Bluemke D.A. Benign and malignant breast lesions: diagnosis with multiparametric MR imaging. Radiology 2003;229:225–32.

Интервенционные методы лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных

В.В. Брюзгин

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Владимир Васильевич Брюзгин bruzgin@ronc.ru

Применение неинвазивных методик лечения хронического болевого синдрома у онкологических больных дает эффект у 80–90% больных. В остальных случаях следует использовать инвазивные, интервенционные методики обезболивания. К их числу относятся нейроаблативные и нейромодулирующие процедуры. Нейроабляция определяется как физическое прерывание путей передачи болевой импульсации хирургическим, химическим или термальным методом и включает в себя литические и другого рода блокады. Нейромодуляция – это динамическое и функциональное подавление путей передачи болевой импульсации в результате интраспинального или интравентрикулярного введения опиоидов и других химических агентов.

Ключевые слова: онкология, боль, обезболивание, интервенционные методики

Intervention treatments for chronic pain syndrome in cancer patients

V.V. Bryuzgin

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

Noninvasive treatments for chronic pain syndrome benefit in 80–90% of cancer patients. Invasive, intervention procedures for analgesia should be used in other cases. These include neuroablative and neuromodulatory measures. Neuroablation is defined as the physical suspension of painful impulse transmission pathways by a surgical, chemical, or thermal method and comprises lytic and other blocks. Neuromodulation is the dynamic and functional suppression of pain impulse pathways by the intraspinal or intraventricular administration of opioids and other chemicals.

Key words: oncology, pain, analgesia, intervention procedures

Использование принципов «анальгетической лестницы» ВОЗ в лечении хронического болевого синдрома (ХБС) дает эффект не более чем у 80–90% больных. Из этого следует, что существует определенная категория пациентов, которым может помочь интервенционное лечение онкологической боли, основой которого являются инвазивные вмешательства. Разработан широкий спектр интервенционных процедур, применяемых в тех случаях, когда не удается контролировать боль с помощью использования комбинации препаратов, включенных в «анальгетическую лестницу».

Применение интервенционных методов контроля онкологической боли требует участия квалифицированных специалистов, разработки аппаратуры для применения этих методов и наблюдения за больными. Пациенты, которые являются кандидатами для интервенционного лечения, нуждаются в обеспечении специального ухода и последующем наблюдении. Большинство процедур выполняется в отделениях анестезиологии или нейрохирургии с участием эндоскопистов и рентгенологов. Для использования методов купирования онкологической

боли требуются специальная подготовка и условия, позволяющие проводить непрерывный мониторинг.

Большинство методов направлено на воздействие на нервную систему. В связи с этим большое значение имеет рентгенологическое исследование, выполненное непосредственно перед процедурой, цель которого – выявить причину возникновения боли, а также предупредить осложнения, которые могут развиваться в результате применения лечебного метода. Также важно верифицировать объективные оценки боли, которые помогут выбрать необходимый метод интервенционного воздействия. Кроме того, необходимо определить эмоциональный и психологический статус больного. Такое обследование поможет врачу как в принятии решения о проведении интервенционного лечения, так и в выборе конкретного метода терапии. При выборе необходимого метода следует определить механизм боли – ноцицептивный или нейропатический. Интервенционные методы назначают только в случае неэффективности более консервативных способов лечения боли. Обычно используют «лестницу» ВОЗ и после того, как оказались неэффективными

все указанные в ней препараты, рассматривают вопрос о применении интервенционных методов. Однако в некоторых случаях возможно использование процедур и на более ранних этапах. Кандидаты на выполнение процедур не должны иметь общих противопоказаний, таких как сепсис или коагулопатия.

Интервенционные методы разделяют на 2 категории: нейроаблативные и нейромодулирующие. Нейроабляция определяется как физическое прерывание путей передачи болевой импульсации хирургическим, химическим или термальным методом. Нейромодуляция — это динамическое и функциональное подавление путей передачи болевой импульсации в результате интраспинального или интравентрикулярного введения опиоидов, либо посредством стимуляции. Сравнение нейроабляции и нейромодуляции вряд ли целесообразно. В алгоритме применения интервенционного лечения боли все методы имеют собственные показания и занимают определенное место в составе комплексного подхода.

Нейромодуляция

В 1979 г. J.K. Wang и соавт. [1] впервые показали эффективность применения интратекальных болюсных инъекций морфина при лечении боли у онкологических больных. T.L. Yaksh и T.A. Rudy [2] представили физиологическое обоснование снижения боли в результате интраспинального введения опиоидов как модуляцию механизмов подавления в спинном мозге. По мере внедрения в практику спинальных опиоидов продолжалось совершенствование методов и оборудования для катетерного введения препаратов. Основными путями интраспинального введения опиоидов являются эпидуральный и интратекальный. Введение спинальных опиоидов при помощи специальных систем имеет несколько потенциальных преимуществ: поддерживать адекватное обезбоживание и увеличивать продолжительность анальгезии позволяют очень низкие дозы опиоидов. При спинальном способе введения опиоидов существенно снижается вероятность развития потенциальных побочных действий, характерных для перорального и парентерального применения. Седация менее выражена, что позволяет поддерживать пациентов в более активном и управляемом состоянии. Для выбора способа применения опиоидов необходимо проведение тщательного клинического обследования. Это также важно с точки зрения предупреждения возможных осложнений, часть из которых может быть обусловлена неверным выбором способа введения препаратов. При обследовании больных обращают внимание на такие факторы, как общее и психическое состояние, ожидаемая продолжительность жизни, характер и происхождение боли, состояние кожи

над зоной воздействия, окружение пациента. Успех спинального применения опиоидов зависит главным образом от правильного отбора больных.

Системы для спинального введения опиоидов применяют в следующих случаях:

- неэффективность или неадекватность использования перорального и других менее инвазивных способов;
- лучшее обеспечение обезбоживания и качества жизни по сравнению с другими методами;
- стабильность общего и психического состояния пациента;
- большая экономическая целесообразность спинального введения.

Противопоказания к спинальному введению опиоидов включают низкий уровень тромбоцитов, нарушение свертываемости крови, наличие местной инфекции, физиологических отклонений, не позволяющих правильно оценить боль (метаболическая энцефалопатия), структурных аномалий, нейродегенеративных нарушений и отклонений в поведении (наркозависимость, психиатрические нарушения) и использование боли как повода для получения большего числа лекарственных средств, повышенного внимания и медицинской помощи.

Большое значение при отборе больных имеет ожидаемая продолжительность жизни. Применение сложных помп с программным управлением вряд ли целесообразно у пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни. Адекватным представляется использование у этой категории больных катетеров со специальными портами. Применение помп может быть эффективным у больных с ожидаемой продолжительностью жизни от нескольких месяцев до нескольких лет. Клиническая эффективность спинального введения опиоидов зависит от следующих факторов:

- характеристика больного, в том числе ожидаемая продолжительность жизни, происхождение боли, возраст, масса тела, особенности строения позвоночного канала;
- выбор пути введения — интратекальный или эпидуральный;
- физические и химические свойства препаратов;
- техника введения — болюс или длительная инфузия;
- характеристики системы введения — внутренняя или внешняя;
- стоимость системы.

Не всякая боль проходит в результате спинального введения опиоидов. Способ введения и выбор препаратов различаются в зависимости от эффекта опиоидов. Применение одних опиоидов

вряд ли будет эффективным при нейропатической боли, внезапной боли при поднятии тяжести, боли в костях, боли от пролежней. Однако никогда нельзя считать пациента заведомо резистентным к опиоидам. Многие больные с нейропатической болью отвечают на спинальное введение опиоидов. Также нет корреляции между специфическим источником боли и степенью обезболивания. Необходимо проведение полного обследования спинномозгового канала. Возможно выявление объемного очага в эпидуральном пространстве или сдавления спинного мозга или нервов. Также следует оценивать способность пациента и медицинского персонала работать с необходимым оборудованием и выполнять соответствующие задачи.

Интраспинальную анальгезию выполняют эпидуральным и интратекальным путями. К потенциальным преимуществам эпидурального введения относят соответствующую локализацию, отсутствие риска вытекания спинальной жидкости и связанной с этим спинальной головной боли. Диапазон препаратов для этого пути введения более широк, что позволяет применять средства, не относящиеся к классу опиоидов, для усиления обезболивающего эффекта. Однако при эпидуральном введении намного выше частота развития осложнений, связанных с катетером, чем при его установке в интратекальном пространстве. В довольно значительном числе случаев вокруг кончика катетера в эпидуральном пространстве развивается фиброз и вследствие этого происходит закупорка катетера. Как правило, через 2–3 мес наблюдается развитие эпидурального фиброза. Утолщение твердой оболочки и фибротические реакции в эпидуральном пространстве могут привести к нарушению кинетики в твердой оболочке и потребности в повышении дозы в результате развития псевдотолерантности. У некоторых больных на фоне эпидуральной инъекции отмечается возникновение жгучей боли. Причиной этого ощущения может быть наличие фиброза, воспаления или инфекции эпидурального пространства. Этот вид боли иногда бывает настолько невыносимым, что пациенты предпочитают страдать от боли, обусловленной основным заболеванием, и требуют удаления системы. Возникновение жгучей боли во время инъекции и развитие фиброза являются основными причинами выбора интратекального способа введения у больных, отвечающих на опиоиды. К преимуществам интратекального введения относят снижение риска обструкции катетера, отсутствие фиброза или жгучей боли, связанной с инъекцией, уменьшение риска смещения катетера, более продолжительное и интенсивное обезболивание, снижение дозы опиоидов. В общем случае доза для интратекального введения на 10% ниже таковой

для эпидурального. При интратекальном введении опиоидов ниже частота развития осложнений, связанных с использованием систем для спинального введения. Следует отметить, что побочные действия, в том числе тошнота, рвота и задержка мочи, более выражены в начале применения интратекальной терапии. Первоначально интратекально вводили только опиоиды, однако в настоящее время этот способ введения применяют также для бупивакаина и других препаратов. Интратекальное введение имеет ряд недостатков. Могут наблюдаться подтекание цереброспинальной жидкости и постспинальная головная боль. При удалении по какой-либо причине имплантированной системы для интратекального введения препаратов может развиваться ликворный свищ. Это осложнение возникает редко и требует тщательного лечения.

Препараты для интраспинального применения

В идеале препарат для интраспинального применения должен обеспечивать длительный обезболивающий эффект, отсутствие или минимум побочных действий, отсутствие токсичности в отношении спинного мозга на фоне длительной терапии, отсутствие боли во время инъекции, а также должен быть совместимым с имеющимися системами введения. Морфин остается препаратом выбора благодаря длительному действию, высокому качеству анальгезии, доступности и сравнительно низкой стоимости. Также для интраспинального введения используют ряд других препаратов, таких как бупивакаин, кеторолак, клонидин, мидазолам и дроперидол. В настоящее время применяют несколько видов систем для введения препаратов. Их можно классифицировать по следующим группам:

- чрескожные имплантируемые эпидуральные катетеры;
- подкожные туннельные эпидуральные или интратекальные катетеры;
- имплантированные эпидуральные или интратекальные катетеры, подключенные к порту;
- имплантированные интратекальные ручные помпы;
- имплантированные интратекальные или эпидуральные инфузионные помпы;
- внешние помпы.

Чрескожные эпидуральные катетеры в основном используют при острой интра- и послеоперационной боли и в акушерской практике. Кроме того, их применяют перед имплантацией постоянного катетера для определения эффективности метода и способа использования, а также у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни несколько дней. Однако имеются сообщения о надежности и безопасности пролонгированного ис-

пользования чрескожных катетеров. В случае если чрескожный катетер применяется перед установкой постоянного катетера, катетеризацию выполняют под флюороскопическим контролем. Катетер может быть подключен к внешней инфузионной помпе. Его легко устанавливать и удалять, что является как преимуществом, так и недостатком метода. К преимуществам эпидуральных подкожных или интратекальных катетеров относятся простота установки при лечении пациентов с плохим общим состоянием и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни, незначительный риск возникновения инфекции по сравнению с чрескожными катетерами, возможность выполнения инъекции немедицинским работником и присоединения внешней помпы. Недостатки подкожных туннельных эпидуральных и интратекальных катетеров включают смещение или миграцию, перекручивание и обструкцию катетера, развитие инфекции, раздражение кожи повязками и проблемы с очисткой кожи. Полностью имплантированные эпидуральные или интратекальные катетеры, подключенные к портам, могут сохранять стабильность в течение более длительного времени и представляют меньший риск инфицирования. К недостаткам такого типа катетеров относят необходимость многократного прокола кожи, перекручивание и обструкцию катетера. Для удаления или замены порта требуется дополнительное хирургическое вмешательство. Для пунктирования порта используют специальные иглы, при этом число инъекций, которые можно сделать через 1 порт, ограничено. Полностью имплантируемые инфузионные системы обладают преимуществом поддержания более низкого уровня концентрации морфина в цереброспинальной жидкости и плазме по сравнению с механической помпой, которую можно использовать только для болюсных инъекций. Они сохраняют стабильность в течение длительного времени и могут применяться в лечении пациентов, испытывающих боль не только онкологического происхождения. Типы имплантируемых инфузионных помп варьируют от устройств с контролируемой скоростью подачи инфузионного раствора до помп с программным управлением. Помпы с программным управлением больше подходят для неонкологических больных. Для онкологических пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни они могут быть слишком дорогими, хотя, как показали некоторые исследования, эти устройства становятся экономически эффективными уже через 3 мес использования даже у онкологических больных. Появляется все больше разновидностей внешних переносных инфузионных систем — от сравнительно дешевых шприцевых устройств с простой системой включения «по требованию» до дорогих программируе-

мых — с заменяемыми пластиковыми резервуарами. Сам пациент или ухаживающие за ним близкие могут легко управлять внешними устройствами на дому, в том числе заменять повязки, фиксирующие катетер, резервуары с медикаментами, управлять помпой и следить за побочными действиями. Если лечение проводится в течение длительного времени, эти требования могут представлять определенную проблему.

Побочные действия и осложнения при использовании систем спинального введения препаратов

Осложнения, связанные с применением инфузионных систем, и побочные действия опиоидов необходимо обсуждать по отдельности. Побочные действия, которые регистрируются при использовании других способов применения опиоидов, также наблюдаются и при спинальном введении. Они могут не зависеть от дозы опиоида (задержка мочи, зуд, потливость, седация) либо носить дозозависимый характер (тошнота, рвота, дисфория, эйфория, центральная депрессия, гипотензия и тахифилаксия). При длительном применении требуется эскалация дозы. Неправильно считать каждое повышение дозы следствием развития толерантности, следует различать истинную и псевдотолерантность. При онкологической боли наблюдается постоянное увеличение ноцицептивной стимуляции. Необходимость повышения дозы при длительном лечении может быть обусловлена прогрессирующим заболеванием, усилением боли, резистентной к опиоидам, с течением времени или возникновением изменений в эпидуральном или субарахноидальном пространстве. Эти явления, как правило, считают псевдотолерантностью. Различные исследования показали возможность развития толерантности к другим фармакологическим эффектам опиоидов помимо обезболивания; такая селективная толерантность является благоприятной для пациента. В случае развития толерантности к морфину можно использовать такие вещества, как лизин ацетилсалицилат, кальцитонин, соматостатин, остротид, дроперидол. Случайная передозировка препарата при введении его через инъекционный порт может привести к угнетению дыхания. Зуд наблюдается только в процессе выполнения внутриспинальной инъекции. Тошнота и рвота возникают реже у больных, ранее уже получавших опиоиды, по сравнению с пациентами, у которых эти препараты не применялись. Обычно эти симптомы ослабевают уже в ходе осуществления инфузии. У 20–40% больных (преимущественно мужчин) отмечается задержка мочи. Данный симптом особенно часто наблюдается в первые 2 дня и может потребовать проведения катетеризации мочевого пузыря. Как правило, эти побочные действия не требуют пре-

кращения лечения и проходят в течение нескольких дней. Существует мнение, что опасность побочных действий и толерантности преувеличена.

Развитие осложнений может быть обусловлено рядом факторов, не зависящих от выбора системы, пути введения и способа применения препаратов. Нарушения со стороны инфузионной системы можно разделить на осложнения, связанные со временем, местом установки катетера, определенными компонентами системы и редкие.

Осложнения, связанные со временем, бывают ранними (кровотечение в месте хирургического вмешательства, гематомы, возникшие по пути установки туннельной инфузионной системы, эпидуральные гематомы, развитие инфекции в раннем периоде, подтекание цереброспинальной жидкости, постспинальная головная боль, отек) и поздними (обструкция катетера, порта или помпы, перегиб и смещение катетера, нарушение работы или отказ помпы, развитие инфекции в отдаленном периоде, фиброз и жгучая боль в месте инъекции).

Осложнения в месте установки катетера могут быть эпидуральными (жгучая боль в месте инъекции, гематома, абсцесс, образование фиброзной оболочки вокруг катетера) и интратекальными (подтекание цереброспинальной жидкости, свищ твердой оболочки, головная боль, менингит).

Осложнения, связанные с компонентами системы, могут быть вызваны установкой катетера, порта или помпы. Первые включают образование сгустков, перегиб, перекручивание, смещение, окклюзию и миграцию катетера, вторые – обструкцию порта, протечку его мембраны, механическое повреждение помпы, нарушение ее работы, отсоединение катетера.

К редким осложнениям относят возникновение некроза кожи и развитие кожных реакций на чрескожные и подкожные туннельные устройства.

Некоторые осложнения можно устранить без удаления системы, однако к таким осложнениям, как инфекция, окклюзия или смещение катетера, нарушение функционирования порта или помпы, следует относиться со всей серьезностью. Инфекции, связанные с системой доставки препаратов, обычно возникают в месте выхода катетера, установки порта или помпы. Поверхностные инфекции в месте выхода катетера наблюдаются у 6% больных. Возникновение эпидурального абсцесса и менингита связано с местом введения. Эпидуральная инфекция и эпидуральный абсцесс могут быть вызваны гематогенным распространением или развитием в месте установки порта поверхностной инфекции, внесенной при введении препарата. Менингит в большинстве случаев развивается при интратекальной установке катетера.

В ряде исследований показано, что частота возникновения инфекции при интратекальной установке катетера составляет примерно 4%, а при эпидуральной – 9%. Окклюзия системы может быть вызвана закупоркой порта, помпы или катетера. Закупорка катетера, в свою очередь, обусловлена возникновением сгустка, развитием фиброза вокруг кончика катетера, наличием инородных частиц в инъекционном растворе и перекручиванием катетера. Актуальной проблемой является также смещение катетера. У больных с полностью имплантированной системой смещение катетера требует удаления всей системы. Несмотря на возможность принятия определенных мер, это осложнение представляет серьезную проблему. Ретроспективный анализ показал, что смещение катетера встречается примерно у 8% пациентов. Также возможен отказ клапана в ручных помпах или нарушение работы помпы. В этих случаях необходимо удаление помпы.

Таким образом, применение систем для спинального введения препаратов должно базироваться на принципе оптимальной пользы при минимальном вреде для больного. Методика трехступенчатой обезболивающей «лестницы», предложенная ВОЗ, эффективна в 80–90% случаев; это означает, что 10–20% больных нуждаются в других вмешательствах для купирования боли. Большое значение для надлежащего применения интервенционных методов в лечении онкологической боли имеет разработка новых и совершенствование уже существующих методических подходов и алгоритмов.

Нейроаблативные методы в лечении онкологической боли

Нейроаблативные методы в лечении онкологической боли применяют уже более 100 лет. Внедрение техники визуализации, эндоскопической хирургии позволило повысить точность и эффективность этих методов. Разработка новых, более эффективных препаратов, способов их введения (чрескожное применение опиоидов), а также использование опиоидов пролонгированного действия и адьювантных средств привели к тому, что нейроаблативные методы стали использоваться реже. Тем не менее они все еще занимают важное место в лечении неукротимой боли. Применение этих методов стало оправданным после того, как оказались неэффективными все анальгетики, указанные в «анальгетической лестнице». Кроме того, требуется, чтобы ожидаемая продолжительность жизни больного была небольшой и боль локализовалась в одной части тела. Использование нейроаблативных методов показано при соматической или висцеральной боли. При нейропатической боли они применяются для блокады симпатических путей. Несмотря на то, что обычно нейроаблативные методы назначают после того,

как установлена неадекватность всех анальгетиков «лестницы», в определенных ситуациях возможно их применение на более ранних этапах. Локальная боль, обусловленная иннервацией тройничного нерва, может быть купирована либо посредством нейролитической блокады, либо с помощью радиочастотной термокоагуляции гассерова узла. Также на более ранних этапах процесса до разрушения окружающих анатомических структур можно выполнять блокаду солнечного сплетения или внутренностных нервов. Преимущества нейроаблативных методов: менее интенсивный последующий мониторинг по сравнению с нейромодуляцией, более высокая экономическая эффективность, возможность применения у пациентов с небольшой ожидаемой продолжительностью жизни. Недостатки: потенциальный риск окончательной потери двигательной функции; парестезия и дизестезия (наблюдаются чаще); необходимость участия высококвалифицированного врача, возможность выполнения только при локализованной боли.

Проводниковая блокада нейролитиками

Нейролитические препараты представляют собой химические вещества, которые оказывают разрушающее воздействие на нервы; к ним относят 50–100% спирт, 5–15% фенол, глицерин и гипертонический солевой раствор. Самым старым нейролитиком является спирт, который вводят для блокады солнечного сплетения, гассерова узла, симпатической цепи или интратекально. Спирт используют в нескольких концентрациях — от 50 до 100%. Алкоголь разрушает нервы не избирательно. Фенол чаще применяют в растворах глицерина в виде гипербарического раствора в концентрациях от 5 до 15%. Он также действует на нерв не избирательно, однако действие фенола в большей степени обратимо по сравнению с действием спирта. Глицерин применяют только для блокады периферических нервов, однако продолжительность его действия меньше.

Нейролиз ганглия тройничного нерва

Метод чрескожного введения абсолютного спирта через foramen ovale для блокады узла тройничного нерва (гассеров узел) был впервые применен F. Hartel в 1912 г. [3]. Позднее эту процедуру стали выполнять посредством радиочастотной коагуляции, методика которой была описана W.H. Sweet и J.G. Wepsik в 1974 г. [4], и с помощью инъекции глицерина в область, расположенную позади гассерова узла [5]. Блокаду ганглия тройничного нерва обычно проводят при его идиопатической невралгии, однако эта методика также используется в лечении вторичных болей, обусловленных наличием злокачественных опухолей в данной области. Лучшие результаты дает применение метода на более ранних этапах до разрушения регионарных анато-

мических структур опухолью. Продолжительность его действия — от нескольких месяцев до нескольких лет. Процедуру выполняют под флюороскопическим контролем. Флюороскоп позволяет легко видеть овальное отверстие; нейролитический раствор (спирт или фенол), объем которого не должен превышать 1 мл, вводят небольшими порциями. В противном случае раствор может попасть в ствол мозга и вызвать серьезные осложнения. В настоящее время вместо нейролитических растворов чаще используют радиочастотное воздействие. Этот метод обеспечивает более точную локализацию воздействия на нерв и позволяет избежать развития осложнений, связанных с проникновением нейролитического раствора в ствол мозга. Невролиз ганглия тройничного нерва может сопровождаться возникновением осложнений. В любом случае в результате невролиза развивается онемение лица. Необходимо сообщить пациенту об этом в последствии до проведения процедуры. Больной может воспринимать это явление не как осложнение, а как результат воздействия. В результате деструкции зрительной ветви тройничного нерва возможна потеря роговичного рефлекса.

Блокада межреберных нервов

В учебнике G. Labat, выпущенном в 1922 г. [6], приводится подробное описание техники блокады межреберных нервов, которая практически без изменения используется и в наши дни. Блокада межреберных нервов является наиболее эффективным методом в лечении боли. Ее применяют для снятия боли при переломе ребер и метастазах рака. Обычно процедуру выполняют в положении больного лежа на животе, позволяющем идентифицировать ребра пальпацией межреберных промежутков со спины. При классическом подходе блокаду межреберного нерва проводят сзади, в реберный угол, латеральнее по отношению к крестцово-позвоночной группе мышц. Значительно облегчает проведение данной процедуры использование флюороскопа. Иглу вводят до упора в нижний край ребра и продвигают вниз. Рекомендуются предварительно сделать местную анестезию, например 2% раствором лидокаина. Затем можно ввести 6–8% фенол, 3–5 мл. Основными осложнениями являются развитие пневмоторакса и проникновение раствора в кровеносный сосуд. Следует отметить, что тщательное выполнение процедуры снижает риск возникновения пневмоторакса.

Интратекальная и эпидуральная нейролитическая блокада

Интратекальный нейролиз используют с 1931 г., когда эту операцию впервые применил А.М. Dogliotti [7]. В последние годы интратекальное введение спирта и фенола стали использовать реже в связи с риском развития таких осложне-

ний, как потеря двигательной и сенсорной функций. Цель процедуры состоит в орошении заднего чувствительного корешка нерва нейролитическим раствором спирта или фенола. В зависимости от положения больного вводят небольшие порции раствора: при использовании гипобарического спирта пациент занимает положение болезненной стороны вверх, а при введении фенола — вниз. Для того чтобы не допустить возникновения тяжелых осложнений, процедуру должен выполнять высококвалифицированный специалист. Фенол можно также вводить эпидурально. В последнее время процедуру осуществляют под флюороскопическим контролем: сначала необходимо визуализировать кончик катетера при продвижении к корешку, затем ввести 6% водный раствор фенола. Риск развития осложнений (потеря сенсорной или двигательной функции) в данном случае ниже такового при интратекальном введении.

Нейроаденолиз гипофиза

У больных с гормонозависимыми опухолями, такими как рак щитовидной или молочной железы, осложненными развитием множественных метастазов, в некоторых случаях возможно проведение нейроаденолиза гипофиза. Впервые эту процедуру провел в 1970-х годах G. Morgica [8]. Вмешательство выполняют под флюороскопическим контролем. Пациент находится в положении лежа на спине. Иглу вводят в гипофиз через носовую и клиновидную полость. После уточнения положения иглы в целях деструкции гипофиза вводят 0,5–6 мл чистого спирта. Самыми распространенными осложнениями этой манипуляции являются головная боль, гипотиреоз, гипофункция надпочечников и сахарный диабет. В последнее время процедура применяется редко.

Блокада симпатических нервов нейролитиками

Установлена связь между симпатической нервной системой и рядом ХБС, в том числе ХБС при онкологических заболеваниях. Блокада симпатических нервов может применяться в лечении онкологической боли при наличии нейропатического синдрома, развившегося в результате хирургического вмешательства, химио-, лучевой терапии или инфльтрации плечевого или пояснично-крестцового сплетений, а также при висцеральной боли, возникшей при поражении органов брюшной полости. Для лечения нейропатического болевого синдрома у онкологических больных применяют блокаду звездчатого, грудного или поясничного ганглия, а для устранения висцеральной боли, развившейся в результате поражения органов верхнего и нижнего отдела брюшной полости, назначают блокаду внутренностного, солнечного, подчревного и непарного узлов.

Блокада звездчатого ганглия

Селективная блокада звездчатого узла впервые была описана Н. Sellheim, а затем М. Karpis (1923) [9] и F. Brumm и F. Mandl (1924) [10]. Проведение блокады звездчатого ганглия показано онкологическим больным при наличии у них жгучей боли, иррадиирующей в верхнюю конечность. Эффективность процедуры значительно повышается при комбинации ее с торакальной симпатической блокадой. Процедура также показана при постгерпетической невралгии. Противопоказанием является предшествующая контралатеральная пневмонэктомия, сопровождающаяся повышенным риском развития пневмоторакса. Также процедура противопоказана пациентам, недавно перенесшим инфаркт миокарда. Разработано несколько методик, применяющихся в положении больного на спине и на животе. Раньше процедуру выполняли вслепую, однако в настоящее время используют флюороскопический контроль. Ганглий расположен в месте соединения тела позвонка и поперечного отростка C_{VII} . Иглу подводят к указанной точке. Сначала проводят местную анестезию, и в случае ее эффективности — вводят нейролитический раствор. В настоящее время блокаду звездчатого узла выполняют при помощи высокочастотной термокоагуляции. Двумя основными осложнениями блокады звездчатого узла являются развитие пневмоторакса и проникновение раствора в спинномозговой канал. Еще один встречающийся тип осложнения — возможность персистенции синдрома Горнера. При выполнении невролиза под флюороскопическим контролем потенциальный риск развития осложнений становится минимальным.

Симпатический невролиз $T_{II}-T_{III}$

Раньше симпатэктомию $T_{II}-T_{III}$ проводили хирургическим способом. С развитием методов визуализации эту процедуру стали выполнять значительно чаще. В 1979 г. Н. Wilkinson [11] описал технику осуществления радиочастотной термокоагуляции с минимальными осложнениями. Симпатическая блокада на уровне $T_{II}-T_{III}$ показана при болях, опосредованных симпатической нервной системой. Противопоказаниями являются дыхательная недостаточность и аневризма грудной аорты. Процедуру выполняют в положении больного лежа на животе под флюорографическим контролем. К симпатической цепи подводят 2–3 мл фенола либо выполняют радиочастотную термокоагуляцию. Основным осложнением является развитие пневмоторакса. Иногда возникает межреберный неврит. В этом случае перед основным воздействием проводят сенсорную и моторную стимуляцию.

Блокада внутренностного нерва

Впервые метод блокады внутренностного нерва передним чрескожным доступом был описан

М. Каррис в 1914 г. [12]. Признание эффективности блокады внутренностного нерва в лечении больных, которым не помогает блокада солнечного сплетения, привело к повышению интереса к этой методике. Блокада внутренностного нерва эффективно снижает боль при поражении органов верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе желудка и поджелудочной железы. Процедуру выполняют в положении больного лежа под флюороскопическим контролем. При односторонней боли блокируют внутренностный нерв с той же стороны, однако боли в основном бывают двусторонними, поэтому блокаду выполняют с 2 сторон. Для методики с применением 1 иглы рекомендуется использование небольших (5–8 мл) доз абсолютного спирта. По мнению многих исследователей, применение спирта в качестве нейролитического средства является более эффективным в отношении продолжительности блокады, чем использование фенола (6–10%). Расположение внутренностных нервов в достаточно узком пространстве позволяет применять радиочастотное воздействие. Для блокады внутренностного нерва иглу вводят таким образом, чтобы она примыкала к средней трети боковой поверхности тела позвонка ТХI–ТХII. Радиочастотное воздействие осуществляют после пробного стимулирования чувствительности, в ходе которого пациент должен подтвердить стимуляцию в эпигастриальной области. Процедура блокады внутренностного нерва может иметь незначительные, существенные и тяжелые осложнения. К осложнениям относительно слабой степени можно отнести гипотензию и диарею, которые обычно носят обратимый характер. Развитие осложнений умеренной степени, например пневмоторакса, при выполнении процедуры под флюорографическим контролем маловероятно и также обратимо. Возникновение серьезных осложнений, таких как параплегия, наблюдается редко.

Блокада солнечного сплетения

В 1914 г. М. Каррис [12] внедрил методику проведения чрескожной блокады солнечного сплетения. Впоследствии были разработаны и другие способы осуществления блокады, например задним, трансортальным, внутридисковым и передним доступами. Иннервация органов брюшной полости начинается в переднебоковом роге спинного мозга, по пути к симпатической цепи к белым коммуникационным ветвям присоединяются спиноventральные пути. Болевые импульсы из внутренних органов брюшной полости передаются афферентными нервами, которые являются частью спинальных, но сопровождают симпатические нервы. Солнечное сплетение расположено кпереди от аорты и эпигастрия, непосредственно перед диафрагмой. Оно

образовано волокнами предганглионарных внутренностных нервов, парасимпатических предганглионарных ветвей блуждающего нерва, некоторых сенсорных ветвей диафрагмального и блуждающего нервов и симпатическими постганглионарными волокнами. Постганглионарные нервы этих узлов иннервируют все органы брюшной полости за исключением части поперечного и левого отделов ободочной кишки, прямой кишки и органов таза. Любую боль, происходящую из висцеральных структур, которые иннервируют нервы солнечного сплетения, можно эффективно купировать блокадой этого сплетения. К таким структурам относят поджелудочную железу, печень, желчный пузырь, сальник, брыжейку и участок пищеварительного тракта от желудка до поперечного отдела толстой кишки. Блокада солнечного сплетения приводит к усилению двигательной функции желудка. Это может являться положительным эффектом лечения у больных с хроническим запором, вызванным применением анальгетиков. Наблюдались единичные случаи диареи, реже тошнота и рвота. Тем не менее больным с обструкцией кишечника проводить блокаду солнечного сплетения не рекомендуется. Обычно для нейролиза используют 50–100% спирт. В прошлом процедура выполнялась вслепую, хотя эта практика сохранилась в отдельных клиниках и в настоящее время. Во избежание развития осложнений рекомендуется проводить блокаду под флюороскопическим контролем. Процедуру выполняют трансортально 1 или 2 иглами. У опытных врачей осложнения возникают редко. В связи с близостью расположения жизненно важных органов, а также при введении большого объема нейролитиков возможно развитие побочных действий и осложнений. К незначительным осложнениям относят гипотензию, диарею и боль в спине. Эти осложнения проходят уже через несколько дней. Умеренные осложнения включают механическое или химическое повреждение органов, расположенных вблизи узла, и раздражение бедренно-полового нерва. К серьезным осложнениям относятся параплегия, возникающая при неправильном положении иглы вблизи спинальных нервов, субарахноидальной инъекции, попадании раствора нейролитика в кровеносный сосуд, повреждение почки, перфорация опухолевой кисты и перитонит. Несмотря на имеющийся риск и возможность возникновения осложнений, блокада солнечного сплетения при правильном ее выполнении является одним из наиболее эффективных методов осуществления нейролиза. Время до максимального снижения боли в разных случаях различно. У большинства пациентов боль исчезает сразу и полностью, у других — ослабевает постепенно в течение нескольких дней. Проведение повторных

процедур позволяет достигать обезболивания снова. Эффект продолжается несколько месяцев.

Нейролиз подчревного сплетения

Первые попытки прерывания симпатических путей в тазовой области были предприняты в конце XIX в. (1899) M. Jabouilly [13] и G. Ruggi [14]. В 1990 г. R. Plancarte и соавт. [15] описали метод блокады подчревного сплетения. Верхнее подчревное сплетение представляет собой продолжение аортального сплетения в забрюшинном пространстве ниже бифуркации аорты. Оно образовано практически исключительно симпатическими нервными волокнами. Анатомическая локализация верхнего подчревного сплетения, преобладание симпатических нервных волокон в его составе и их роль в передаче большинства болевых сигналов от органов таза делают эту структуру идеальной мишенью для осуществления нейролиза при онкологической боли, возникающей в органах таза. Процедуру можно выполнять из бокового доступа, 2 иглами, стараясь достичь уровня L_4-S_1 . Также ее осуществляют интрадискально под контролем флюороскопии. Применение данной методики позволяет добиться достижения продолжительного обезболивания у пациентов со злокачественными опухолями органов таза.

Блокада непарного ганглия

Первое сообщение о блокаде непарного ганглия, выполненной для купирования боли в промежности, опубликовано R. Plancarte и соавт. в 1990 г. [15]. Непарный ганглий является самым нижним узлом симпатического ствола. Нейролиз непарного нерва позволяет снять висцеральную боль и боль, поддерживаемую симпатическим стволом, в промежности, связанную с развитием злокачественной опухоли в тазовой области. Процедура показана при возникновении болевых ощущений, напоминающих тенезмы, у пациентов с колостомой, при жгущей локализованной боли, однако длительность обезболивания при этом меньше таковой при использовании других методов блокады симпатических нервов. Разработано несколько методик выполнения этой процедуры, в том числе боковой и чрездисковый подходы. Все они требуют осуществления флюороскопического контроля. Потенциальные осложнения включают прокол прямой кишки, попадание нейролитика в нервный корешок и ректальную полость, а также неврит, развивающийся в результате инъекции в нервный корешок.

Радиочастотная термокоагуляция в лечении онкологической боли

Применение электрического тока в лечении боли не является новым методом. Первое сообщение о чрескожном воздействии прямым током, который подавался через иглу, введенную в гас-

серов ганглий, для купирования невралгии тройничного нерва было опубликовано M. Kirschner [16]. С тех пор методика и оборудование для проведения этой процедуры постоянно развивались и совершенствовались. В 1965 г. S. Mullan и соавт. [17] и H.L. Rosomoff и соавт. [18] описали процедуру выполнения чрескожной латеральной хордотомии при односторонней онкологической боли. Несколько лет спустя, в 1974 г. W.H. Sweet и J.G. Wepsic [4] использовали радиочастотный ток для лечения невралгии тройничного нерва. В 1975 г. Shealy применил радиочастотный зонд для прерывания передачи иннервации через заднюю главную ветвь сегментальных нервов. Uematsu в 1977 г. описал технику чрескожного радиочастотного воздействия на ганглий заднего корешка. Разработка электродов малого диаметра (калибр 22) позволила повысить безопасность радиочастотного воздействия. В последние годы признанным пионером в разработке новых методов, например, применения импульсных радиочастот, является Skuijter.

Радиочастотное воздействие осуществляется переменным электрическим током с частотой 500 000 Гц. При включении генератора в цепи возникает электрический ток, который проходит через ткани организма, выступающие в качестве сопротивления. При прохождении тока через сопротивление выделяется тепло. В участках наибольшей плотности тока на конце электрода нагрев достигает максимума. В результате нагрева, вызванного действием радиочастотного тока, возникают ограниченные очаги поражения, что позволяет проводить избирательную блокаду нервов. Разрушающее действие тепла на нервную ткань наблюдается при температуре 45 °С. Как правило, нагрев применяют до 60 °С. В настоящее время метод радиочастотной термокоагуляции используют в лечении различных незлокачественных и злокачественных болевых синдромов. Начало применения метода радиочастотной термокоагуляции было положено разработкой процедуры чрескожной латеральной хордотомии S. Mullan и соавт. [17] и H.L. Rosomoff и соавт. [18].

Основными видами радиочастотной термокоагуляции, используемой при лечении онкологической боли, являются:

- чрескожная хордотомия;
- радиочастотная термокоагуляция гассерова ганглия;
- чрескожная ризотомия;
- чрескожная радиочастотная симпатэктомия.

Чрескожная хордотомия. В настоящее время чрескожная цервикальная хордотомия является одной из наиболее важных нейроаблятивных методик, использующихся при лечении онкологической боли.

ческой боли. Однако в последние годы она стала применяться реже. После внедрения в практику интраспинальных методов число пациентов, направляемых на проведение чрескожной хордотомии, существенно снизилось. Всего несколько человек в мире выполняют эту операцию. Тем не менее хордотомия все еще играет определенную роль в лечении сильной боли у онкологических больных. Цель чрескожной хордотомии состоит в прерывании спиноталамического пути в переднебоковом квадранте, который является основным восходящим ноцицептивным путем спинного мозга. Хордотомию выполняют в шейном отделе на уровне C_1-C_{II} – в месте, где волокна бокового спиноталамического пути концентрируются в переднебоковом квадранте, что позволяет точно воздействовать на нужные участки: волокна, исходящие от пояснично-крестцовых сегментов расположены в заднебоковом квадранте, тогда как волокна грудных и шейных нервов – вентральнее. Хордотомию проводят без наркоза, и пациент помогает врачу осуществлять постоянный контроль за положением электрода в спинном мозге. Процедуру можно осуществлять под флюороскопическим контролем. Сначала в субарахноидальное пространство вводят контрастное вещество для визуализации верхней и нижней его границ, а также *ligamentum dentatum*. В последнее время получила распространение методика выполнения хордотомии под контролем компьютерной томографии. Чрескожная хордотомия показана только при наличии односторонней боли злокачественной этиологии. Противопоказанием служит возникновение двусторонней боли и боли, выходящей за уровень $>C_6$, при ожидаемой продолжительности жизни больного >1 года, а также нарушение легочной функции и наличие вертебральных и эпидуральных метастазов. Выполнение чрескожной хордотомии часто сопровождается развитием серьезных осложнений. При осуществлении воздействия слишком близко от пирамидального пути возникает риск потери подвижности. Также возможно развитие параплегии. В первые 48 ч после выполнения процедуры может наблюдаться транзиторная задержка мочи. Описаны случаи специфичного синдрома, при котором пациент может дышать самостоятельно в состоянии бодрствования, но во сне дыхание у него прекращается. Самое неприятное осложнение – дизестезия, при которой пациент ощущает неприятное чувство с той стороны тела, в которой ранее была локализована боль. Это ощущение обычно появляется через несколько месяцев. Чрескожная хордотомия является наиболее опасной процедурой из всех чрескожных методов нейроаблации, ее может выполнять только очень опытный специалист.

Чрескожное радиочастотное воздействие на тройничный узел. Обычно при боли, связанной с повреждением тройничного нерва, осуществляют нейролиз гассерова ганглия. Однако радиочастотное воздействие считается менее рискованной процедурой, чем нейролиз. При использовании фенола или глицерина существует опасность попадания раствора в ствол головного мозга, что приводит к тяжелым последствиям, например, к тошноте и рвоте, не прекращающимся в течение нескольких дней. Термокоагуляция позволяет воздействовать на нерв более точно. Обычно у онкологических больных задеты все 3 ветви тройничного нерва, и все они должны подвергаться термокоагуляции. Методика осуществления процедуры – та же, что и при нейролизе. Перед повреждением нерва пациент должен быть способен отвечать на сенсорную стимуляцию. Для локализации ветвей тройничного нерва используют стимуляцию током частотой 50 Гц. После этого у больного применяют седативные средства и воздействуют на все 3 ветви нерва. Возникающие при данной процедуре осложнения аналогичны таковым при нейролизе.

Чрескожная ризотомия ганглия спинного корешка. Частичную ризотомию спинного ганглия разрешается проводить только после успешного выполнения диагностической блокады. В прошлом для этого применяли нейролитики, в настоящее время их использование резко сократилось. Основной проблемой является повреждение нервного корешка при проведении иглы и в процессе осуществления радиочастотной термокоагуляции. В связи с этим данную процедуру проводят только в случае неэффективности всех других методов.

Чрескожная люмбарная и торакальная радиочастотная симпатэктомия. При лечении боли у онкологических больных радиочастотная термокоагуляция люмбарных и торакальных симпатических путей применяется редко. Обычно при боли, сопровождающейся вовлечением симпатических путей и возникающей, как правило, под влиянием проведенной химио- или радиотерапии, используют нейролитики.

Выводы

Интервенционные методы лечения играют четко обозначенную и благоприятную роль в лечении ХБС у определенной группы онкологических больных. Оптимизация использования этих методик во многом зависит от подготовленности специалистов, выполняющих подобные процедуры, технической их оснащенности, возможности дальнейшего контроля и наблюдения за больными. Все эти обстоятельства в совокупности позволяют избавиться от боли значительную группу онкологических пациентов, которым не помогают традиционные методы лекарственного обезболивания.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Wang J.K., Naus L.A., Thomas J.E. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50:149–51.
2. Yaksh T.L., Rudy T.A. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976;192:1357–8.
3. Hartel F. Lie leitungsanesthetie und injektionsbehandlung des ganglion gasseri und der trigeminae. *Arch Klin Chir* 1912;100:193–292.
4. Sweet W.H., Wepsic J.G. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers: I. Trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 1974;40–3.
5. Hakanson S. Trigeminal neuralgia treated by the injection of glycerol into the trigeminal cistern. *Neurosurgery* 1981;9:638–46.
6. Labat G. Regional anesthesia: it's technic and clinical application. Philadelphia: WB Saunders, 1922.
7. Dogliotti A.M. Traitement des syndromes douloureux de la peripherie par l'alcoolisation sus-arachnoidienne des racines posterieures a leur emergence de la moelle epiniere. *Presse Med* 1931;39 :1249–54.
8. Morrica G. Chemical hypophysectomy for cancer pain. In: Bonica J.J. ed. *Advances in Neurology*. Vol. 4. NY: Raven Press, 1974.
9. Kappis M. Weitere erfahrungen mit der symphatektomie. *Klin Wehr* 1923;2: 1441.
10. Brumm F., Mandl F. Paravertebrale injektion zur bekaempfung visceraler schmerzen. *Wien Rhein Aschsch* 1924;37:511.
11. Wilkinson H. Percutaneous radiofrequency upper thoracic sympathectomy: a new technique. *Neurosurgery* 1984;15:811–4.
12. Kappis M. Erfahrungen mit lokalanasthetie bei bauchoperationen. *Verch Dtsch Ges Circ* 1914;43–87.
13. Jabouilly M. Le traitement de la nevralgie pelvienne par paralysie due sympathique sacre. *Lyon Med* 1899;90–102.
14. Ruggi G. Della sympathectomy mia al collo ed ale abdomen. *Policlinoico* 1899; 103.
15. Plancarte R., Amescua C., Patt R.B., Allende S. Presacrale blockade of the ganglion of Walther (ganglion impar). *Anesthesiology* 1990;73; abstr 751.
16. Kirschner M. Zur electrochirurgie. *Arch Klein Chir* 1931;167–761.
17. Mullan S., Hekmatpanah J., Dobbin G., Beckman F. Percutaneous intramedullary cordotomy utilizing the unipolar anodal electrolytic lesion. *J Neurosurg* 1965;22:548–53.
18. Rosomoff H.L., Carrol F., Brown J., Sheptak P. Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy technique. *J Neurosurg* 1965;23:639–44.
19. Baker L., Lee M., Regnard C. et al. Evolving spinal analgesia practice in palliative care. *Palliat Med* 2004;18(6):507–15.
20. De Oliveira R., dos Reis M.P., Prado W.A. The effects of early or late neurolytic sympathetic plexus block on the management of abdominal or pelvic cancer pain. *Pain* 2004;110(1–2):400–8.
21. Kite S.M., Maher E.J., Anderson K. et al. Development of an aromatherapy service at a Cancer Centre. *Palliat Med* 1998;12(3):171–80.
22. Levy M.J., Topazian M.D., Wiersema M.J. et al. Initial evaluation of the efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided direct ganglia neurolysis and block. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1759–64.
23. Perry G.F., Shane B. Interventional approaches to treating cancer pain. *ASCO*, 2009 educational book; p. 583–9.
24. Plancarte R., De Leon-Casaola O.A. Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvis pain associated with cancer. *Reg Anesth Pain Med* 1997;22:562–8.

Клинико-радиологическая оценка вариантов первично-множественного рака молочной железы

Н.И. Рожкова, И.М. Фролов

ФГУ РНЦРР, Москва

Контакты: Игорь Михайлович Фролов FrolovIM@rambler.ru

Введение. В последние десятилетия отмечен рост частоты случаев развития первично-множественного рака (ПМР), в том числе и молочной железы (МЖ), в связи с чем возникает необходимость в более глубоком анализе его проявлений.

Материалы и методы. Работа основана на результатах комплексного лучевого и патоморфологического обследования 120 женщин с различными вариантами ПМР МЖ (ПМРМЖ) и 6 — с метастатическим поражением МЖ.

Результаты. Усовершенствована методика проведения лучевого и патоморфологического исследований при ПМРМЖ, разработан оптимальный диагностический комплекс, уточнена лучевая семиотика различных вариантов ПМРМЖ.

Заключение. В целом комплексный подход к обследованию, которое проводит один специалист, владеющий широким спектром различных методик и ориентирующийся в возможностях смежных специальностей, позволил определить объективные критерии ПМРМЖ.

Ключевые слова: синхронный, метакронный, мультицентрический рак, метастатическое поражение молочной железы

Clinical and radiological evaluation of breast polyneoplasms

N.I. Rozhkova, I.M. Frolov

Russian Radiology Research Center, Moscow

Background. The past decades have been marked by a rise in the incidence of polyneoplasia (PNP), including that of the breast, which necessitates a more in-depth analysis of its manifestations.

Materials and methods. The study was based on the results of a complex radiological and postmortem examination in 120 women with different types of breast PNP (BPNP) and 6 with metastatic breast lesion.

Results. The procedure for radiological and postmortem studies in BPNP was improved; the optimal diagnostic complex developed; and the radiation semiotics of different types of BPNP clarified.

Conclusion. Overall, the comprehensive approach to the examination to be made by one specialist who can use a broad spectrum of various procedures and competent in allied specialties has allowed the objective criteria for BPNP to be defined.

Key words: synchronous, metachronic, multicentric carcinoma, metastatic breast lesion

Введение

Новые возможности радиологических и молекулярно-биологических технологий в корне меняют как алгоритмы диагностики, так и тактику выбора лечебных мероприятий.

В последние десятилетия отмечен рост частоты случаев развития первично-множественного рака — ПМР (раковой болезни), в том числе и молочной железы (МЖ) [1–5], в связи с чем возникает необходимость в более глубоком анализе его проявлений.

Результаты лечения ПМР МЖ (ПМРМЖ) в значительной степени зависят как от ранней диагностики, так и от выбора оптимального способа терапии с применением комбинированного или комплексного методов [6–10].

Цель исследования — изучение особенностей клинических, лучевых и патоморфологических проявлений различных вариантов ПМРМЖ.

Материалы и методы

Работа основана на результатах комплексного лучевого и патоморфологического обследования, проведенного у 491 больной раком МЖ (РМЖ). У 120 (24,4%) из них был диагностирован ПМР и у 6 (1,2%) — метастатическое поражение МЖ.

По характеру роста и срокам появления опухоли больные ПМРМЖ были распределены на 4 группы: с синхронным ($n=24$; 19%), метакронным ($n=46$; 36,5%), мультицентрическим ($n=50$; 39,7%) раком и метастатическим поражением МЖ ($n=6$; 4,8%).

Для выявления особенностей проявления и сравнения диагностической эффективности клинического, лучевых и патоморфологического методов исследования проанализированы данные 100 больных РМЖ контрольной группы при сроке наблюдения >10 лет.

ПМРМЖ диагностирован у женщин в возрасте 40–49 лет в 30,2% случаев и >60 лет – в 33,3%. В контрольной группе РМЖ обнаружен у $65 \pm 5\%$ [11] пациенток в возрасте 40–59 лет.

Под динамическим комплексным наблюдением находились 87 (72,5%) больных, у которых впоследствии был выявлен ПМРМЖ: до лечения – у 18 (15%), после – у 69 (57,5%) пациенток.

При использовании цифровой маммографии с радиологической информационной системой ИнтегрИС у 27 (22,5%) больных ПМР верифицированы непальпируемые формы опухоли МЖ, из них у 3 (2,5%) – с обеих сторон (синхронный рост).

Больным ПМР проводили комплексное обследование МЖ, в том числе клиническое, с применением лучевых методов исследования, неинвазивных и инвазивных технологий выполнения маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ), включая усовершенствованные методики осуществления биопсии и предоперационной внутритканевой маркировки непальпируемых образований, а также выполняли патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования. Кроме того, для оценки распространенности злокачественного процесса проводили радионуклидное исследование костей скелета, УЗИ органов брюшной полости и рентгенографию органов грудной клетки.

Результаты и обсуждение

Под синхронным РМЖ понимают одновременное выявление злокачественного процесса в обеих МЖ, либо диагностирование рака во второй МЖ по прошествии ≤ 1 года после выполнения первой операции при отсутствии отдаленных метастазов. В данной группе было 24 (4,9% всех случаев РМЖ) женщины: $67 \pm 3\%$ – в возрасте 40–49 лет и $33 \pm 10\%$ – >60 лет. В контрольную группу вошли больные в возрасте 50–59 лет ($65 \pm 5\%$).

При клиническом обследовании лишь у 9 ($38 \pm 10\%$) пациенток злокачественный процесс был выявлен одновременно в обеих МЖ, у 12 ($50 \pm 10\%$) – только в одной МЖ и у 3 ($12 \pm 6\%$) – злокачественного процесса с обеих сторон не обнаружено. Клиническая картина синхронного рака – без особенностей. Преобладали узловые формы. Метастатические подмышечные лимфатические узлы (ЛУ) пальпировались только у 6 ($25 \pm 9\%$) больных.

При выполнении цифровой маммографии диагноз синхронного РМЖ был поставлен 22 (92,6%) пациенткам. У 15 ($62 \pm 10\%$) больных диагностированы непальпируемые формы рака: у 12 ($50 \pm 10\%$) – в одной МЖ и у 3 ($12 \pm 6\%$) – в обеих.

В группе больных синхронным раком «зеркальность» поражения МЖ встретила лишь в $14 \pm 8\%$ случаев.

При анализе маммографической картины отмечено преобладание узловых форм рака ($75 \pm 7\%$). Опухолевые узлы имели округлую или неправильно округлую форму с нечеткими, расплывчатыми или тяжистыми очертаниями. Размеры их колебались от 0,5 до 4 см в диаметре, при непальпируемых формах рака – от 0,5 до 1,5 см.

Существующая точка зрения о том, что РМЖ развивается на фоне фиброзно-кистозной мастопатии, у больных синхронным раком не подтвердилась. В 48,8% случаев злокачественный процесс диагностирован на фоне жировой инволюции, такая же картина наблюдалась и в контрольной группе больных, что свидетельствует о существовании других патогенетических механизмов возникновения и развития раковой опухоли в МЖ. Этот факт требует динамического наблюдения за женщинами в возрасте >40 лет, не предъявляющими жалоб.

При цитологическом исследовании пунктата во всех случаях пальпируемой опухоли были получены клетки рака. С помощью прицельной пункции непальпируемого рака, осуществляемой под контролем компьютерной приставки Цитогайд с системой пистолет – игла, а также под контролем УЗИ, в 10 ($80 \pm 7\%$) из 15 случаев были получены раковые клетки. Выполнение вакуумной аспирационной биопсии во всех случаях способствовало подтверждению диагноза.

Анализ морфологической структуры опухолей правой и левой МЖ при синхронном раке показал, что совпадение гистологического строения рака наблюдалось у $33 \pm 10\%$ пациенток. В 1 случае выявлен медуллярный рак, в 2 – инвазивный протоковый, еще в 2 – инвазивный дольковый и в 1 – смешанный тип рака.

В большинстве ($67 \pm 10\%$) наблюдений опухоли при синхронном раке имели разную морфологическую структуру. В правой МЖ у $19 \pm 10\%$ больных встречался инвазивный дольковый рак, по $14 \pm 8\%$ случаев – инвазивный протоковый и рак со скirroзным типом роста, у $10 \pm 7\%$ – смешанный тип рака. В левой МЖ у $24 \pm 10\%$ пациенток имел место смешанный тип рака, у $19 \pm 10\%$ – рак со скirroзным типом роста, по $10 \pm 7\%$ наблюдений – инвазивный протоковый и дольковый рак *in situ*.

В контрольной группе больных не зафиксировано ни одного случая возникновения инвазивного долькового рака. Можно предположить, что рак, развивающийся из дольки МЖ, чаще поражает обе МЖ.

Под метасинхронным раком понимают поражение оставшейся МЖ, развившееся в сроки ≥ 2 лет после лечения первой опухоли. Среди всех больных РМЖ было выявлено 46 (9,4%) пациенток с этим заболеванием, преимущественно в возрасте

от 50 до 59 лет (37,7%). Правая МЖ была поражена в $59 \pm 8\%$ случаев, левая – в $41 \pm 8\%$.

Рак во второй МЖ у $66 \pm 7\%$ больных был чаще диагностирован в сроки от 2 до 10 лет после выполнения первой операции, из них у $41 \pm 7\%$ – в сроки от 2 до 5 лет и у $84 \pm 9\%$ – в возрасте от 40 до 59 лет.

Таким образом, период времени от 2 до 5 лет после выполнения первой операции является наиболее опасным в плане развития метакронного рака, что служит основанием для проведения обследования и осуществления контроля у женщин в возрасте от 40 до 59 лет с оставшейся МЖ 2 раза в год в первые 5 лет после операции.

При пальпации метакронный РМЖ верифицирован в 34 ($74 \pm 7\%$) из 46 случаев и обычно имел вид опухолевого узла ($63 \pm 7\%$). У 12 ($26 \pm 7\%$) пациенток рак в оставшейся МЖ был непальпируемым. Метастатические подмышечные ЛУ удалось прощупать лишь у 11 ($24 \pm 6\%$) из 46 больных.

При выполнении цифровой маммографии метакронный рак обнаружен у 44 ($96 \pm 3\%$) из 46 больных, из них у 12 ($26 \pm 7\%$) – в доклинической стадии. У 2 пациенток клинически определяемые опухолевые узлы не нашли отражения на маммограммах: в одном случае – в связи с неправильной укладкой МЖ перед маммографией, в другом – из-за плотного фона, обусловленного наличием выраженной мастопатии. Однако при осуществлении УЗИ МЖ этих больных отмечена сонографическая картина, характерная для рака.

Метакронный рак, как пальпируемый, так и непальпируемый, проявлялся в виде опухолевого узла с нечеткими, неровными, местами тяжистыми очертаниями ($64 \pm 7\%$ наблюдений). В $9 \pm 4\%$ случаев данный вид рака имел вид отека и перестройки структуры ткани МЖ с диффузным утолщением кожи, что не отмечалось при синхронном раке. У $18 \pm 6\%$ пациенток были выявлены несколько опухолевых узлов (мультицентрический рост), что в 2 раза чаще, чем при синхронном раке. Данный факт скорее всего можно объяснить снижением сопротивляемости организма. Ни в одном случае при этой форме рака не выявлено микрокальцинатов – ни в опухолевом узле, ни локального их скопления.

Наличие инволютивных изменений в 25 ($57 \pm 8\%$) из 44 наблюдений служило фоном для диагностирования метакронного РМЖ.

В зависимости от локализации поражения чаще встречались в наружных квадрантах ($50 \pm 8\%$ случаев): в верхненаружном – у $36 \pm 7\%$ больных, на границе наружных квадрантов – у $14 \pm 5\%$.

Таким образом, при анализе лучевого отображения метакронного рака отмечено более часто встречающееся, по сравнению с контрольной группой и группой больных с синхронным поражением МЖ,

наличие мультицентричности, проявление в виде отека и перестройки структуры ткани МЖ с утолщением кожи, отсутствие микрокальцинатов.

Местную распространенность метакронного РМЖ определяли в ходе выполнения УЗИ подмышечных ЛУ. С помощью этого метода в 35 ($79,5\%$) из 44 случаев удалось диагностировать метастазы размерами 1–2 см, имеющие типичную сонографическое отображение. Большая часть ЛУ не пальпировалась. Для выявления «краевых» метастазов целесообразно в комплексе с цитологическим исследованием использовать молекулярно-биологическое: определение экспрессии цитокератина-19, что позволяет с большей (95%) точностью установить наличие эпителиальных клеток в ЛУ, подтверждающее его метастатическое поражение.

В процессе осуществления аспирационной пункции пальпируемых опухолей в оставшейся МЖ были получены клетки рака. При непальпируемых опухолях выполнение прицельной пункционной биопсии с применением приставки Цитогайд в 10 из 12 случаев позволило получить не только клетки рака, но и определить его морфологическое строение.

Совпадение степени распространенности первого и второго рака зафиксировано только в $12 \pm 8\%$ наблюдений (T2N0M0).

Наличие непальпируемых форм первого рака не зарегистрировано ни в одном случае, что можно объяснить отсутствием системы проведения профилактического обследования и мониторинга женщин с использованием лучевых методов. Метакронный рак чаще встречался в стадии T2N0–1M0 ($50 \pm 13\%$ случаев).

Сроки возникновения метакронного рака после выполнения первой операции были напрямую связаны со стадией первого рака. Метакронное поражение, возникшее в первые 2–5 лет после осуществления операции, было верифицировано у $78 \pm 14\%$ больных со стадией первого рака T3 и у $75 \pm 16\%$ – при наличии у них метастазов в подмышечных ЛУ. Эта закономерность является основанием для проведения более тщательного обследования этих пациенток в первые 2–5 лет после выполнения операции в целях выявления ранних стадий рака в оставшейся МЖ.

При гистологическом исследовании установлено, что строение первого и второго рака у данной группы больных было идентичным в $36 \pm 13\%$ случаев, что почти не отличается от группы пациенток с синхронным раком. Мономорфное строение метакронного рака встречалось в $43 \pm 10\%$, а смешанное – в $54 \pm 10\%$ наблюдений. Такая же картина отмечена и в контрольной группе. Обычно метакронный рак имел солидное строение ($21 \pm 8\%$ наблюдений), что в 2 раза больше часто-

ты выявления случаев такого же строения в контрольной группе больных.

Для определения стадии метастатического рака по системе TNM до начала лечения необходимо оценить размер узла (категория T) и установить (например, посредством УЗИ) наличие или отсутствие метастазов в подмышечных ЛУ (категория N). После осуществления гистологического исследования происходит уточнение стадии.

Под мультицентрическим характером роста рака понимают наличие множественных опухолевых узлов в МЖ.

Широкое применение органосохраняющих операций на МЖ требует от врача-маммолога точных данных о характере роста злокачественной опухоли, поскольку при начальных стадиях рака показаны щадящие способы лечения, использование которых обеспечивает высокую продолжительность жизни, хороший функциональный показатель, более легкую переносимость в психологическом плане. В связи с этим нами изучены возможности комплексного обследования МЖ при выявлении мультицентрического рака у 50 (10,2%) пациенток, диагноз которых был подтвержден при гистологическом исследовании.

Эта форма рака обычно встречалась у женщин в возрасте от 40 до 49 ($32 \pm 6\%$ наблюдений) и старше 60 ($36 \pm 7\%$) лет. Поражение правой МЖ зафиксировано в $52 \pm 7\%$ случаев, левой – в $48 \pm 7\%$.

При пальпации МЖ у 39 ($78 \pm 6\%$) из 50 больных выявлен только 1 опухолевый узел, у 10 ($20 \pm 6\%$) – 2, у 1 – несколько узлов. Метастатические подмышечные ЛУ пальпировались у 13 ($26 \pm 6\%$) пациенток.

Таким образом, при проведении осмотра и пальпации МЖ в $78 \pm 6\%$ случаев имела место неправильная оценка степени распространенности злокачественного процесса при мультицентрическом раке. Ограничение использования метода связано в первую очередь с небольшими размерами опухолевых узлов, а также с наличием сопутствующей мастопатии, создающей из-за плотности фона препятствие для поиска других узлов.

По данным цифровой маммографии и УЗИ, преобладали узловые формы рака. Наличие 2 узлов опухоли дифференцировано у 32 ($64 \pm 7\%$) больных, 3 – у 12 ($24 \pm 5\%$), 4 – у 2 ($4 \pm 3\%$), множественных узлов – также у 2.

В целом благодаря применению лучевых методов диагностики в 48 ($96 \pm 5\%$) из 50 случаев имела место правильная оценка распространенности злокачественного процесса. В 6 ($12 \pm 5\%$) наблюдениях на цифровых маммограммах визуализировался только 1 опухолевый узел, что в основном было обусловлено плотным фоном, связанным с наличием мастопатии. При проведении дополнительной сонографии у 4 из 6 пациенток диагностированы до-

полнительные узлы с характерной ультразвуковой картиной злокачественного роста.

В $50 \pm 7\%$ наблюдений мультицентрический рак выявлен на фоне инволютивных изменений, происходящих в МЖ. В $10 \pm 4\%$ случаев злокачественному процессу сопутствовало наличие диффузной мастопатии, из них в $6 \pm 3\%$ наблюдений на рентгенограммах был виден только 1 опухолевый узел, в 2% – 3, еще в 2% – данных, подтверждающих наличие рака, не было.

У 19 ($46 \pm 8\%$) из 41 пациентки опухоли локализовались в разных квадрантах МЖ, у 22 ($54 \pm 8\%$) – в пределах одного квадранта. При выполнении анализа связи числа опухолевых узлов с объемом поражения МЖ продемонстрировано, что чем больше узлов, тем чаще они локализируются в пределах одного квадранта. По данным маммограмм, расположенные рядом опухолевые узлы в 18 ($82 \pm 8\%$) из 22 случаев связаны между собой тяжами, что в большей мере свидетельствует о пользе внутриорганного метастазирования. С учетом ограниченного объема поражения у этих больных возможно проведение органосохраняющих операций с применением впоследствии лучевой и лекарственной терапии.

При УЗИ подмышечной области в 40 ($80 \pm 6\%$) из 50 случаев выявлены метастатические ЛУ. Применение инвазивных радиологических технологий в комбинации с молекулярно-биологическими позволило повысить точность оценки распространенности процесса.

Пункционную биопсию проводили под контролем компьютерной приставки Цитогайд или УЗИ из большего по размерам опухолевого узла. При патоморфологическом исследовании полученного материала у $73 \pm 6\%$ пациенток были получены не только клетки рака, но и кусочек ткани, по которому определяли гистологическое строение опухоли и тканевые факторы прогноза.

По степени распространенности мультицентрического РМЖ (TNM) больные распределились следующим образом: $50 \pm 8\%$ – стадия T2N0–2M0, $9 \pm 4\%$ – стадия T1N0–1M0. Такой небольшой процент ранних стадий объясняется отсутствием дооперационного профилактического обследования женщин с использованием лучевых методов диагностики.

Метастазы в подмышечных ЛУ при патоморфологическом исследовании обнаружены в $85 \pm 8\%$ наблюдений – это чаще, чем в контрольной группе больных и у пациенток с метастатическим РМЖ, что свидетельствует о большей склонности к генерализации этой формы рака за счет дополнительных узлов, дренируемых разными лимфатическими коллекторами. С учетом этого мы считаем правильным, что при классификации мультицентрического РМЖ по системе TNM категория T должна учитывать раз-

мер большего узла по результатам УЗИ как объективного метода и указывать число всех опухолей в скобках со строчной буквой. Например: стадия T2(3м) N0M0. Это значит, что имеется 3 опухолевых узла, больший из которых равен 2–5 см в диаметре (T2).

При гистологическом исследовании одинаковое строение опухоли встретилось в $68 \pm 7\%$ наблюдений – значительно чаще, чем при других формах ПМР, разное – в $32 \pm 7\%$. Из гистологических форм преобладал инвазивный протоковый рак ($71 \pm 7\%$ случаев). По типу роста мультицентрический рак чаще был солидным ($28 \pm 7\%$ наблюдений) или скirroзным ($21 \pm 6\%$).

Таким образом, с учетом полученных данных под истинным мультицентрическим РМЖ следует понимать наличие нескольких опухолевых узлов, расположенных в разных квадрантах, независимо от гистологического строения. Все остальные случаи развития множественных узлов можно расценивать как внутриорганный метастазирование.

У 6 (1,2%) пациенток изменения в МЖ были расценены как метастатические, у 4 (0,8%) этих больных они возникли в оставшейся МЖ, что представляет особый интерес с точки зрения проведения дифференциальной диагностики при первичном поражении. Возраст 4 из 6 женщин был >50 лет.

В 3 из 4 случаев метастазы в оставшейся МЖ были выявлены в течение первых 2 лет после операции.

Клинико-лучевая картина у 3 из 4 пациенток проявлялась в виде диффузного отека, утолщения кожи с перестройкой структуры ткани оставшейся МЖ.

Одновременно с обнаруженными в МЖ изменениями также были выявлены метастазы в послеоперационном рубце, подмышечных ЛУ, внутренних органах. Этим больным проводили химиолучевое лечение.

В 1 из 6 наблюдений наличие метастазов в обеих МЖ у пациенток было диагностировано через 2 года после проведения им комбинированного лечения

по поводу меланомы кожи спины. Метастазы в данном случае определялись только при выполнении маммографии и УЗИ и проявлялись в виде множественных, округлой формы опухолевых узлов с ровными очертаниями размерами от 0,5 до 1 см в диаметре.

Таким образом, для метастатического поражения оставшейся МЖ характерно возникновение в ней патологических изменений в первые 2 года после операции. Клинико-лучевая картина при этом обычно характеризуется диффузно-уплотненной, отеочной МЖ с утолщенной кожей и перестройкой структуры ткани. Одновременно с этим у больных диагностируют наличие метастазов в послеоперационном рубце, регионарных ЛУ, внутренних органах. Морфологическая картина вторичных изменений МЖ соответствует таковой при первичной опухоли.

Заключение

На основании полученных данных определены объективные критерии различных форм ПМРМЖ при комплексном подходе к обследованию, которое проводит один специалист, владеющий широким спектром инвазивных и неинвазивных технологий и ориентирующийся в возможностях смежных специальностей.

Усовершенствована методика лучевого, патоморфологического исследования МЖ. Разработан оптимальный диагностический комплекс, позволяющий получить полную информацию о состоянии МЖ, подмышечных ЛУ. Уточнена лучевая семиотика синхронного, метакронного, мультицентрического рака, а также метастатического поражения МЖ. Изучена морфологическая основа лучевой семиотики различных форм ПМРМЖ. Доказана необходимость осуществления профилактического скрининга и мониторинга женщин для раннего выявления у них патологии МЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Керимов Р.А. Возможности диагностики мультицентрического рака молочной железы. Маммология 2006;(4):15–21.
2. Селезнева Т.Д. Диагностика второй синхронной опухоли у больных раком молочной железы. Сборник тезисов. USRP 2008; 5–7.
3. Masao T., Hiroyoshi A., Katsunobu K. et al. Bilateral breast cancer. Acta Med Nagasak 1991;36:1–4:136–40.
4. Sofroni L. Aspecte etiopatogenetice ale cancerului primar-multiplu al organelor hormonodependente la femei. Teza de doctor habilitat în medicină. Chişinău, 2007.

5. Veloso V., Maia N., Gomes D. et al. Bilateral breast cancer. Eur J Surg Oncol 1992;11(Suppl):27.
6. Гуров С.Н. Результаты отдаленного наблюдения при первично-множественном раке молочной железы. В кн.: Тезисы XI Российского онкологического конгресса. М., 2007; с. 6–7.
7. Керимов Р.А. Возможности диагностики мультицентрического рака молочной железы. Маммология 2006;(4):15–21.
8. Огнерубов Н.А., Поддубная И.В., Ермилова В.Д. Редкое сочетание синхронных билатеральных злокачественных

- опухолей молочных желез. Совр онкол 1999;1(2):10–3.
9. Catturich A., Canavese G., Vecchio C. et al. Bilateral breast cancers. Eur J Surg Oncol 1992;18(Suppl 1): 21.
10. Knauer M., Konstantiniuk P. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy – a multi-institutional validation study. J Clin Oncol 2006;24(21):3374–80.
10. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.: Наука, 1967.

Применение гипофракционированных режимов лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы I–IIA стадий

Ю.В. Ефимкина, И.А. Гладиллина, М.И. Нечушкин

Отделение радиохирургии ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Викторовна Ефимкина 0152@mail.ru

В последние годы появились сообщения о целесообразности применения гипофракционированных ускоренных режимов послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) у больных, перенесших органосохраняющие операции на молочной железе. Понятие концепции ускоренного гипофракционирования (УГ) включает в себя проведение облучения в больших суточных дозах за более короткий общий период времени. По мнению большинства радиологов, режим УГ ЛТ может быть столь же эффективным, как и более стандартные способы лечения, при которых применяют меньшие суточные дозы, подводимые за более длительный период времени. Привлекательность этого метода заключается в том, что сокращение длительности лечения приводит к повышению удобства для пациенток. С учетом того что соотношение α/β для нормальных тканей молочной железы составляет примерно 3,5 Гр, вероятно, более эффективными будут режимы ЛТ с большей фракцией, что позволит снизить частоту развития рецидивов, по сравнению со стандартными подходами к терапии без увеличения частоты возникновения постлучевых повреждений нормальных тканей.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, гипофракционирование

Use of hypofractionated radiotherapy regimens after organ-sparing surgery for Stages I–IIA breast cancers

Yu.V. Efimkina, I.A. Gladilina, M.I. Nechushkin

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

There have been recent reports on the expediency of applying postoperative hypofractionated accelerated radiotherapy (RT) regimens in patients who have undergone breast-sparing surgery. The concept of accelerated hypofractionation (AH) includes daily high-dose radiation for a shorter total period of time. In most radiologists' opinion, the AH RT regimen may be as effective as more conventional treatments that use lower daily radiation doses for a longer period. The appeal of this method is that shorter treatment provides more convenience for patients. By taking into account the fact that the α/β ratio for intact breast tissues is about 3.5 Gy, larger fraction RT regimens are likely to be more effective, which will reduce the frequency of recurrences as compared with conventional therapy approaches without increasing the incidence of postradiation intact tissue damage.

Key words: breast cancer, radiotherapy, hypofractionation

Заболееваемость раком молочной железы (РМЖ) в России, так же как и в большинстве стран Европы и Северной Америки, продолжает расти. В структуре онкологической заболеваемости в России начиная с 1985 г. РМЖ занимает 1-е место. В 2004 г. выявлено 47 805 пациенток со злокачественными новообразованиями (ЗН) молочной железы (МЖ), а ежегодный прирост заболеваемости составил 8,5%. Наиболее высокие уровни заболеваемости и темпы прироста отмечены в возрастных группах 60–64 года (136,5 на 100 тыс. населения) и 65–69 лет (133,2 на 100 тыс. населения). В молодом возрасте (20–24, 25–29, 30–34, 35–39 лет) показатели заболеваемости более стабильные и составляют 0,59 и 0,67; 3,42 и 3,9; 13,12 и 13,5; 31,59 и

32,5 случая на 100 тыс. населения соответственно. Наиболее высокие стандартизованные показатели заболеваемости зарегистрированы в Хабаровском крае – 49,7, Санкт-Петербурге – 48,3 и Москве – 46,4 случая. ЗН МЖ имеют наибольший удельный вес в структуре смертности – 16,5%. В России от РМЖ в 2004 г. умерло 22 054 больных. Самые высокие показатели смертности характерны для Санкт-Петербурга – 23, Москвы – 22,6 и Камчатской области – 22,8 случая [1].

Несмотря на то, что радикальная и модифицированная радикальная мастэктомия (МЭ) были историческими основами лечения РМЖ I–II стадии в течение многих десятилетий и данный объем операций продолжает быть адекватным методом

терапии для некоторых пациенток, для многих больных предпочтительным стало проведение органосохраняющего лечения. Преимущество органосохраняющих операций (ОСО) проявляется сразу в нескольких аспектах — косметическом, психологическом и социальном [1, 2].

В последние годы проведено множество сравнительных проспективных рандомизированных исследований эффективности ОСО и МЭ. По результатам метаанализа проспективных рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность ОСО, проведенных в комбинации с послеоперационной лучевой терапией (ЛТ), и МЭ, не продемонстрировано различий ни в выживаемости больных, ни в частоте локального контроля. Локальные рецидивы обнаружены у 6,2% пациенток после выполнения им МЭ и у 5,9% — после проведения органосохраняющего лечения [3].

Облучение всей МЖ после ОСО — неотъемлемая часть органосохраняющего лечения больных РМЖ I–II стадии. В большинстве рандомизированных исследований продемонстрировано снижение частоты развития локальных рецидивов с 18,1 до 7,5% при выполнении адьювантной ЛТ, однако статистически значимых различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости у больных в зависимости от наличия послеоперационной ЛТ не выявлено [4]. Несмотря на то, что во многих рандомизированных исследованиях не зафиксировано улучшения показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных, получивших адьювантную ЛТ, в последние годы появились сообщения об улучшении отдаленных результатов проведения послеоперационной ЛТ [5]. По-видимому, данное заключение основано на том, что локальные рецидивы могут оказывать дальнейшее неблагоприятное воздействие на прогноз заболевания. Большинство радиологов считают, что даже при наличии благоприятных прогностических признаков пациенткам, перенесшим ОСО, необходимо проведение послеоперационной ЛТ.

Одним из основных подходов к повышению эффективности ЛТ является изыскание методов и средств увеличения радиотерапевтического интервала между опухолью и окружающими нормальными тканями. Самым доступным способом модификации этого интервала является использование нестандартных схем фракционирования, в частности ускоренных гипофракционированных курсов ЛТ. Понятие концепции ускоренного гипофракционирования (УГ) включает в себя применение больших суточных доз за более короткий период времени облучения. По мнению большин-

ства радиологов, режим УГ ЛТ может быть столь же эффективным, как и стандартные подходы к лечению, при которых применяют меньшие суточные дозы, подводимые за более длительный период времени. Привлекательность этого метода заключается в том, что сокращение длительности терапии приводит к повышению удобства для пациенток [6].

В последнее время для оценки биологического действия радиации в ЛТ стала активно использоваться линейно-квадратичная модель, введенная в употребление рядом авторов, но получившая широкое признание только после публикации работ К. Chadwick и Н. Leenhouts, разработавших теорию радиационного поражения клеток по принципу двунитевых разрывов ДНК-молекул, которую можно выразить линейно-квадратичным уравнением:

$$E = \alpha \times d + \beta \times d^2,$$

где E — радиационный эффект, являющийся суммой летальных (двунитевых) разрывов ДНК, число которых пропорционально величине разовой дозы (d) и невосстановленных сублетальных повреждений (однонитевых разрывов ДНК), количество которых пропорционально квадрату дозы; α и β — коэффициенты пропорциональности.

Модель подробно описана К.И. Жолкивером. Линейно-квадратичная модель позволяет рассчитать изоэффективные режимы фракционированного облучения. Способы, основанные на линейно-квадратичной модели, предполагают разделение всех тканей на 2 вида: медленно- и быстро реагирующие [7].

Также проводились исследования стандартизации режимов радиотерапии у больных РМЖ. В исследование, проведенное J. Yarnold и соавт. [8], вошли 1410 пациенток с ранней стадией инвазивного РМЖ, получавшие послеоперационную ЛТ в 3 различных режимах фракционирования. Больным 1-й группы выполняли облучение МЖ в суммарной очаговой дозе (СОД) 50 Гр в течение 25 фракций (разовая очаговая доза — РОД — 2 Гр), 2-й — в СОД 39 Гр за 13 фракций (РОД 3 Гр) и 3-й — в СОД 32,9 Гр на протяжении 13 фракций (РОД 3,3 Гр). С учетом того, что соотношение α/β для нормальных тканей МЖ составляет примерно 3,5 Гр, вероятно, более эффективными будут режимы ЛТ с большей фракцией, что позволит снизить частоту развития рецидивов, по сравнению со стандартными подходами к лечению без увеличения частоты возникновения постлучевых повреждений нормальных тканей [9]. В табл. 1 представлены изоэффективные дозы, используемые в ходе применения различных режимов фракционирования при лечении фиброзов.

Таблица 1. Изозффективные (2 Гр) дозы при лечении фиброзов ($\alpha/\beta = 4,2$ Гр)

Режим ЛТ (доза, Гр / число фракций)	Изоэффективная доза, Гр
Nice guy (45/25)	43
Manchester (40/25)	44
START/UK (39/13)	45
Canadian (42,5/16)	47
Convenience (45/18)	49
START/UK (42,9/13)	52

В ходе наблюдения за больными (медиана 4,5 года) не отмечено различий в частоте возникновения и степени выраженности поздних лучевых повреждений нормальных тканей между 1-й (50 Гр / 25 фракций) и 2-й (42,9 Гр / 13 фракций) группами пациенток. Однако по сравнению с побочными эффектами, возникающими при УГ в режиме 39 Гр / 13 фракций, подобные частоту и выраженность можно обозначить как гораздо менее значительные. Частота развития местных рецидивов была эквивалентной у всех больных независимо от режима ЛТ [8, 9].

В последние годы проведено множество рандомизированных клинических исследований эффективности применения ускоренных режимов послеоперационной ЛТ у пациенток, перенесших ОСО и МЭ (табл. 2).

Группа клинической онкологии (Онтарио) сообщила о результатах рандомизированного исследования, в котором УГ ЛТ (42,5 Гр / 16 фракций / >22 дней) сравнивали со стандартным курсом ЛТ (50 Гр / 25 фракций / >35 дней). Все пациентки имели узловой РМЖ, отрицательные края резекции после ОСО и N0 стадию. Исследование включало 1234 женщины, средний срок наблюдения составил 5,8 года. Женщины с большим размером МЖ (более чем 25 см толщины ткани МЖ по центру радиационного поля) были исключены из исследования. Пятилетняя частота развития местных

рецидивов, поздних лучевых повреждений нормальных тканей и косметические результаты лечения были эквивалентными в обеих группах [11].

Еще одно исследование было посвящено изучению эффективности другого режима ускоренной ЛТ (РОД 2,7, СОД 40,5 Гр + буст на ложе опухоли до СОД 45 Гр) у 112 больных ранним РМЖ. При медиане наблюдения 24 мес ни у 1 из пациенток не выявлено локальных и регионарных рецидивов. Пятилетняя общая выживаемость составила 95%. Также ни у кого из больных не зафиксировано ранних и поздних лучевых повреждений мягких тканей III–IV степени. Таким образом, предложенный режим ускоренного фракционирования можно охарактеризовать как высокоэффективный, хорошо переносимый и безопасный [12].

Получены 5-летние результаты II фазы изучения нового ускоренного режима интенсивно модулированной ЛТ у больных ранними стадиями РМЖ. Пациентки ($n=75$), принявшие участие в исследовании, после выполнения ОСО получили послеоперационную ЛТ в следующем режиме: РОД 2,25, СОД 45 Гр на всю МЖ + буст на ложе опухоли в РОД 2,8 до СОД 56 Гр. При медиане наблюдения 54 мес только у 2 (2,7%) больных выявлены локальные рецидивы. Четырехнедельный курс УГ ЛТ сопровождался достижением стабильного локального контроля и хорошего косметического эффекта [13].

Несмотря на положительные результаты, полученные в опубликованных исследованиях, некоторые лучевые терапевты обеспокоены возможностью появления признаков отдаленной токсичности у пациенток, подвергшихся УГ ЛТ. Их сомнения касаются потенциального прогрессирования осложнений со стороны кожи и мягких тканей через 3 года и более после окончания ЛТ. Однако, по данным проведенных больших рандомизированных исследований EORTC и RTOG, увеличения частоты возникновения и степени выраженности постлучевых повреждений нормальных тканей при применении УГ ЛТ не зарегистрировано (табл. 3).

Таблица 2. Результаты рандомизированных исследований эффективности гипофракционированных режимов адьювантной ЛТ у больных РМЖ I–II стадии, перенесших различные объемы хирургического вмешательства

Автор	Операция	ЛТ (доза, Гр / число фракций / количество недель)	Число больных	Частота рецидивов, %	Сроки наблюдения, годы
T. Whelan и соавт. [10]	Лампэктомия	50/25/5	612	3,2	5,8
		42,5/16/3	622	2,8	
J. Yarnold и соавт. [8]	Лампэктомия	50/25/5	470	Нет	4,5
		43/13/5	466	Нет	
		39/13/5	474	Нет	
F. Baillet и соавт. [11]	Лампэктомия или МЭ	54/25/5	115	7	5,5
		23/4/2,5	115	5	

Таблица 3. Частота возникновения постлучевых повреждений нормальных тканей (%) в зависимости от режимов ЛТ по результатам исследований EORTC и RTOG

Локализация постлучевых повреждений и их степень	Срок наблюдения			
	3 года	5 лет		
	УГ ЛТ (n=515)	СЛТ* (n=492)	УГ ЛТ (n=394)	СЛТ (n=358)
Кожа:				
0	90	87	87	82
I	8	11	10	15
II и III	2	2	3	3
Подкожная клетчатка:				
0	69	63	66	60
I	27	32	29	33
II и III	4	5	5	7

*СЛТ – стандартная ЛТ.

В исследовании S. Saha и соавт. [14] были использованы агрессивные курсы ускоренной радиотерапии на МЖ после ОСО: 30 Гр / 6 фракций / 1 раз в неделю. Данный режим ЛТ был сравнен со стандартным (2 Гр / 25 фракций / 5 раз в неделю) по критериям достижения локального контроля, острых и поздних эффектов и косметических результатов. Срок наблюдения за больными составил 36 мес. Локальные рецидивы после проведения ускоренного курса радиотерапии выявлены у 1 (4,2%) из 24 больных, а после стандартной ЛТ – у 2 (8,7%) из 23 пациенток. Фиброзы I–II степени отмечены у 5 (21,7%) из 23 пациенток после получения ими конвенциональной ЛТ и у 7 (29,1%) из 24 больных после проведения им ускоренного режима радиотерапии. Возникновение телеангиоэктазии I–II степени зафиксировано у 2 (8,3%) пациенток, получивших стандартную ЛТ, и у 4 (17,4%) – после применения гипофракционированного режима. Фиброзы III степени не выявлены ни у одной больной, получившей ускоренный режим ЛТ, в контрольной группе данное осложнение наблюдалось у 1 пациентки. В контрольной группе прекрасный и хороший косметический эффект лечения констатированы у 20 (87%) из 23 пациенток, удовлетворительный – у 3. Плохой косметический эффект не зарегистрирован ни в 1 случае. Подобные результаты лечения отмечены у больных, перенесших ускоренный режим ЛТ: 19 (80%), 5 и 1 из 24 пациенток. На основании полученных данных авторами сделано заключение о том, что статистически значимых различий между режимами радиотерапии по критериям осуществления локального контроля, развития острой и поздней токсичности и достигнутого косметического результата не выявлено. Данный режим радиотерапии может служить альтернативным подходом к лечению больных, перенесших ОСО, в силу его эффективности и безопасности [14].

В другом исследовании проводили оценку частоты развития острой кожной лучевой реакции, ассоциированной с режимом послеоперационной ЛТ. Ускоренный режим ЛТ состоял из 43,2 Гр / 16 фракций на весь объем МЖ + буст 8,1 Гр / 3 фракции. Второй режим ЛТ заключался в стандартном подходе: 50 Гр / 25 фракций на МЖ + буст 10 Гр / 3 фракции. В исследование вошли 767 больных ранним РМЖ, перенесших ОСО. По частоте возникновения острой кожной лучевой реакции II степени отмечены статистически значимые различия: 2% при проведении ускоренного и 20% – стандартного режима ЛТ. На прогноз токсичности существенно влиял такой фактор, как менопаузальный статус пациенток. У больных, находящихся в периоде постменопаузы, наблюдалась меньшая частота развития кожных лучевых реакций ($p < 0,001$) [15].

Заключение

Таким образом, проведение послеоперационной ЛТ у больных РМЖ I–II стадии, перенесших ОСО, является необходимым компонентом лечения, позволяющим снизить частоту развития локальных рецидивов. Наиболее перспективным направлением является разработка режимов УГ ЛТ, применяющихся после выполнения ОСО. Данные режимы послеоперационной ЛТ в настоящее время используют во многих крупных институтах стран мира, в том числе в Канаде, Великобритании, США и Европе. Этот подход к лечению является важным выбором для женщин, которые получают ЛТ в амбулаторных условиях, имеют сложности при осуществлении поездок или ежедневном получении процедур. УГ ЛТ, вероятно, получит более широкое применение после получения результатов продолжающихся исследований и более длительного периода наблюдения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008; 15(2):10–2, 24–6, 57–8, 63–4.
2. Давыдов М.И., Летягин В.П. Практическая маммология. М., 2007; с. 106–15.
3. Silva O.E., Zurrida S. Breast Cancer: a practical guide. 3rd ed. NY: Elsevier, 2005; p. 171–84.
4. Truong P.T., Jones S.O., Kader H.A., Wai E.S. Patients with T1 to T2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73(2):357–64.
5. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005; ESO – Moscow breast cancer forum, 2005; p. 3–17.
6. Hannan L., Spierer M., Skinner W. et al. Hypofractionated whole breast radiation therapy for large-breasted patients. Proceedings of the 51st Annual ASTRO Meeting №2095. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75(3 Suppl):223.
7. Чехонадский В.Н. Радиационно-биофизические основы сочетанного облучения онкологических больных. Автореф. дис. ... д-р биол. наук. М., 1999.
8. Yarnold J., Owen R., Ashton A. et al. Fractionation sensitivity of change in breast appearance after radiotherapy for early breast cancer: results of a phase III randomised trial. Abstracts – Poster Session I 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, 2001; p. 154.
9. Yarnold J., Ashton A., Bliss J. et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomized trial. Radiother Oncol 2005;75(1):9–17.
10. Whelan T., Clark R., Roberts R. et al. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality. Results from a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:11–6.
11. Baillet F., Housset M., Maylin C. et al. The use of a specific hypofractionated radiation therapy regimen versus classical fractionation in the treatment of breast cancer: A randomized study of 230 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;19:1131–3.
12. Chadha M., Woode R., Sillanpaa J. et al. Three-week accelerated radiation therapy (ART) schedule with a concomitant in-field boost as treatment for early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:137.
13. Freedman G.M., Anderson P., Litwin S. et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. Proceedings of the 51st Annual ASTRO Meeting №163. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75(3 Suppl):77.
14. Saha S., Ghosh Dastidar A., Ghanem M. et al. Patterns of recurrence and nodal staging in rectal cancer patients undergoing sentinel lymph node mapping compared to conventional surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75(3 Suppl):166–7.
15. Karasawa K., Ozawa S., Yamaguchi S. Int Proceedings of the 51st Annual ASTRO Meeting N2011. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75(3 Suppl):185.

Сравнительный анализ методов воздействия на парастернальный лимфоколлектор в органосохраняющем лечении больных раком молочной железы операбельных стадий

В.А. Уйманов, А.В. Тригolosов, М.И. Нечушкин, И.А. Гладиллина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Виктор Алексеевич Уйманов v.uimanov@mail.ru

В статье приведены результаты наблюдения за 593 пациентками с внутренней и центральной локализацией рака молочной железы I-IIb клинических стадий, у которых в состав органосохраняющего лечения входили различные методики лечебного воздействия на парастернальную область: дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), внутритканевая лучевая терапия (ВТК), видеоторакоскопическая парастернальная лимфаденэктомия (ВТПЛ). Контрольную группу составили 846 пациенток с наружной локализацией опухоли. Выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение показателей 5-летней общей (98,2%) и безрецидивной (96,2%) выживаемости при I стадии в группе с ВТПЛ по сравнению с ДЛТ и ВТК (общая выживаемость - 92,5 и 89,7%, безрецидивная - 80,8 и 73,4% соответственно). Разницы в показателях выживаемости изучаемой и контрольной групп не получено. Сделан вывод о том, что ВТПЛ позволяет объективно стадировать заболевание, а проводимое в любых видах лечебное воздействие на парастернальную область сближает показатели выживаемости изучаемой и контрольной групп.

Ключевые слова: рак молочной железы, органосохраняющее лечение, внутренняя и центральная локализация, парастернальные лимфатические узлы

Comparative analysis of parasternal lymph collector exposures in the organ-sparing treatment of patients with operable breast cancer

V.A. Uimanov, A.V. Trigolosov, M.I. Nechushkin, I.A. Gladilina

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

The paper presents the results of a follow-up of 593 patients with the internal and central localization of clinical stages I-IIb breast cancer whose treatment comprises parasternal treatment techniques: teleradiotherapy (TRT), intratissue radiotherapy (ITRT), and video-assisted thoracoscopic parasternal lymphadenectomy (VAPL). A control group included 846 patients with the external localization of a tumor. There was a statistically significant increase in 5-year overall (98.2%) and relapse-free (96.2%) survival rates in Stage I in the VAPL versus TRT and ITRT groups (overall survival, 92.5 and 89.7%; relapse-free survival, 80.8 and 73.4%, respectively) ($p < 0.05$). There was no difference in survival rates between the study and control groups. It is concluded that VAPL permits the objective staging of the disease and any therapeutic exposure of the parasternal area made survival rates similar in the study and control groups.

Key words: breast cancer, organ-sparing treatment, internal and central localization, parasternal lymph nodes

В результате длительной истории научно-практического исследования методов и результатов диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) в развитых странах прочно укрепилась тактика органосохраняющего лечения (ОСЛ) при ранних (I-II) стадиях этого заболевания. Считается, что в мире каждый год около 300 тыс. женщин с I и II стадиями РМЖ подвергаются ОСЛ [1].

В нескольких рандомизированных исследованиях результатов ОСЛ больных РМЖ, завершившихся в последнее время, показано, что пациентки с внутренней и центральной локализацией первичной опухоли имеют худший прогноз по сравнению

с больными с латеральной локализацией. Общее число больных РМЖ, вошедших в исследование, — более 50 тыс. Относительный риск возникновения отдаленных метастазов составил 1,29, что указывает на повышение на 30% риска развития отдаленных метастазов у пациенток с внутренней и центральной локализацией. Относительный риск для болезнь-специфической выживаемости варьировал, по данным различных авторов, от 1,31 до 1,46, т. е. вероятность умереть от РМЖ у пациенток с внутренней и центральной локализацией выше на 31–46% по сравнению с таковой у больных с наружной локализацией первичной опухоли [2–5].

Данная ситуация, по мнению авторов, может быть связана с нераспознанным поражением парастерального лимфатического коллектора, и, как следствие, применением неадекватных адъювантных методов лечения.

Согласно классическим представлениям, парастеральные лимфатические узлы (ЛУ) являются одним из важнейших барьеров на пути оттока лимфы из ткани молочной железы, особенно из ее внутренних и центральных отделов. По данным литературы [6–8], метастатическое поражение этого коллектора выявляется у 6–9% пациенток с отсутствием метастазов в ЛУ подмышечной области и у 28–52% – с поражением подмышечного коллектора.

В практической лечебной деятельности в настоящее время дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) одноименной парастеральной зоны в суммарной очаговой дозе (СОД) 46–50 Гр в режиме традиционного фракционирования (разовая очаговая доза – РОД 2 Гр в течение 5 нед) является необходимой составляющей лечения пациенток с внутренней и центральной локализацией первичной опухоли и применяется чаще, чем другие методы воздействия на эту область. В основном используют облучение электронами высоких энергий и фотонами, что позволяет уменьшить число осложнений, возникающих со стороны органов грудной клетки [9].

Задачи уменьшения лучевой нагрузки на органы средостения и плевральной полости при проведении ДЛТ парастеральной области побудили исследователей к поиску более безопасных методик облучения, одной из которых является внутритканевая лучевая терапия (ВТЛТ). В целом по сравнению с дистанционным облучением ВТЛТ позволяет создать равномерную дозу непосредственно в облучаемом объеме с минимальным воздействием на окружающие органы и ткани [10, 11]. Развитие методики внутритканевого облучения парастерального лимфатического коллектора с использованием внутренней грудной артерии для введения радиоактивного источника нашло свое отражение в работах коллектива авторов отделения радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Данная методика использовалась в составе комбинированного и комплексного лечения РМЖ центральной и внутренней локализации, в том числе и после осуществления ОСЛ. Интраоперационно катетеризировалась внутренняя грудная артерия. На следующие сутки после операции проводилась ВТЛТ посредством введения в катетер радиоактивных источников ^{60}Co или ^{252}Cf . К облучаемому объему подводилась доза 80 ИзоГр. Побочных реакций со стороны окружающих органов и тканей не отмечено [12].

Исторически первым лечебным методом воздействия на парастеральный коллектор было хирургическое вмешательство как выражение классического представления о необходимости удалять не только первичную опухоль, но и лимфатические коллекторы I уровня, т.е. области регионарного метастазирования.

Широко распространенная в 50–70-х годах XX в. «расширенная» мастэктомия Урбана–Холдина [13], подразумевавшая открытое удаление парастеральных ЛУ, сегодня не используется ввиду ее крайней травматичности. Кроме того, отдаленные результаты этой операции в некоторых исследованиях были аналогичны таковым при выполнении радикальной мастэктомии в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) на регионарные зоны метастазирования, в том числе парастеральную, и даже без использования ЛТ [14, 15].

Естественным развитием идеи применения парастеральной лимфодиссекции в составе ОСЛ в результате разработки и внедрения в практику специальной аппаратуры стало использование видеоторакоскопической методики как вмешательства, наносящего минимальную травму и не ухудшающего косметический результат. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция (ВТПЛ) зарекомендовала себя как малоинвазивное вмешательство, характеризующееся низким числом осложнений и беспрецедентно высоким (100%) качеством диагностики поражения этой регионарной зоны [6, 16].

Цель исследования – анализ отдаленных результатов применения различных методик лечебного воздействия на парастеральную зону регионарного метастазирования, использовавшихся в составе комбинированного или комплексного ОСЛ больных РМЖ I–IIb клинических стадий (по классификации злокачественных опухолей Международного противоракового союза, 2002) внутренней и центральной локализации.

Материалы и методы

Представлены результаты наблюдения за 1439 пациентками, получавшими лечение на базе отделения радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1990 по 2004 г.

В исследуемую группу вошли 593 больные с внутренней и центральной локализацией первичной опухоли, которым проводилось различное лечебное воздействие на парастеральную область: ДЛТ, ВТЛТ, ВТПЛ. Контрольную группу составили 846 пациенток с наружной локализацией. Статистический анализ проводился на персональном компьютере с помощью программы SPSS 13-й версии, критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05. Медиана возраста пациенток с наружной локализацией составила 50 (интерквартильный размах 44–60) лет, с внутренней и центральной – 48 (41–55) лет. Характеристика распределения больных по стадиям после операции и результаты гистологического исследования удаленного препарата, в соответствии с разделами классификации системы TNM представлены в табл. 1. С учетом степени метастатического поражения подмышечных или парастеральных ЛУ была сформирована группа больных, у которых опухолевый процесс характеризовался как T1–2N2–3, что соответствует III стадии заболевания.

Таблица 1. Распределение больных по стадиям в соответствии с классификацией системы TNM

Локализация опухоли/ методика лечения	Число больных (%)				Всего
	I стадия (T1N0)	IIA стадия (T1N1–T2N0)	IIВ стадия (T2N1)	III стадия (T1–2N2–3)	
Наружная	274 (32,4)	313 (37)	127 (15)	132 (15,6)	846 (100)
Внутренняя/центральная:					
ВТПЛ	122 (38,5)	104 (32,5)	56 (17,7)	35 (11)	317 (100)
ДЛТ	37 (25,2)	55 (37,4)	33 (22,4)	22 (15)	147 (100)
ВТЛТ	68 (52,7)	50 (38,8)	11 (8,5)	–	129 (100)

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, выполнена органосохраняющая операция и проведение ДЛТ всей молочной железы в послеоперационном периоде. В группе с наружной локализацией опухоли воздействия на парастеральный лимфоколлектор не осуществлялось. Больным с внутренней и центральной локализацией дополнительно проводили дистанционное или внутритканевое облучение парастеральной области на стороне поражения. ВТПЛ была выполнена у 317 пациенток, которым проводилось только дистанционное облучение парастеральной области, и лишь в случае выявления метастатического поражения парастеральных ЛУ – у 61 (19,2%). Химиотерапия (ХТ) по схемам CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) или FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфат) осуществлялась после ЛТ по критериям, разработанным на международных конференциях по адьювантной терапии первичного РМЖ в Сен-Галлене [17].

Медиана срока наблюдения за пациентками с наружной локализацией составила 66 (45–87) мес,

с внутренней и центральной локализацией – 70 (47–103) мес. Это позволяет представить в качестве отдаленных результатов анализ 5-летней безрецидивной и общей выживаемости в описываемых группах.

Для расчета выживаемости использовался метод Каплана–Майера. Сравнение показателей проводилось с помощью двустороннего log-rank-теста. Результаты сравнения показателей безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости в группах больных с наружной и внутренней/центральной локализацией по стадиям представлены в табл. 2.

Статистически значимого различия в показателях 5-летней БРВ и ОВ по стадиям заболевания при сравнении групп пациенток с наружной и внутренней локализацией не наблюдается.

Результаты сравнения показателей выживаемости в группах больных с внутренней и центральной локализацией опухоли в зависимости от методики местного лечебного воздействия на парастеральную область, представлены в табл. 3. Показатели сгруппированы по стадиям заболевания.

Таблица 2. Показатели 5-летней БРВ и ОВ (± стандартная ошибка) в группах пациенток с наружной и внутренней/центральной локализацией опухоли

Стадия/локализация опухоли	БРВ, %	<i>p</i>	ОВ, %	<i>p</i>
I:				
наружная	88,3 ± 2,1	0,1	92,1 ± 1,7	0,7
внутренняя/центральная	86,3 ± 2,4		94,3 ± 1,6	
IIA:				
наружная	85,4 ± 2,2	0,4	92,2 ± 1,7	0,06
внутренняя/центральная	82,8 ± 2,7		85,7 ± 2,6	
IIВ:				
наружная	74,2 ± 4,2	0,6	81,4 ± 3,8	0,6
внутренняя/центральная	73,2 ± 4,9		81 ± 4,5	
III:				
наружная	71,8 ± 4,3	0,8	73 ± 4,4	0,2
внутренняя/центральная	70 ± 6,6		81 ± 6,2	

Таблица 3. Показатели 5-летней БРВ и ОВ (\pm стандартная ошибка) в группах пациенток в зависимости от методики местного лечебного воздействия на парастермальную область

Стадия/ методика лечения	БРВ, %	p		ОВ, %	p	
		ВТПЛ/ДЛТ	ДЛТ/ВТЛТ		ВТПЛ/ДЛТ	ДЛТ/ВТЛТ
		ВТПЛ/ВТЛТ			ВТПЛ/ВТЛТ	
I:						
ВТПЛ	96,2 \pm 1,9	—		98,2 \pm 1,2	—	
ДЛТ	80,8 \pm 6,5	0,003	0,9	91,5 \pm 4,7	0,05	0,8
ВТЛТ	73,4 \pm 5,4	0,001		89,7 \pm 3,7	0,02	
IIA:						
ВТПЛ	86,7 \pm 3,6	—		89,5 \pm 3,3	—	
ДЛТ	81,4 \pm 5,3	0,07	0,9	86,7 \pm 4,7	0,3	0,8
ВТЛТ	75,7 \pm 6,1	0,06		78 \pm 5,9	0,08	
IIb:						
ВТПЛ	78,3 \pm 6,3	—		83,9 \pm 5,7	—	
ДЛТ	69,8 \pm 8,5	0,4	0,7	85,9 \pm 6,6	0,7	0,6
ВТЛТ	62,3 \pm 1,5	0,2		70 \pm 9,5	0,3	
III:						
ВТПЛ	68,6 \pm 9,1	—		79,8 \pm 8,5	—	
ДЛТ	70,2 \pm 10,2	0,5	—	83 \pm 9	0,8	—
ВТЛТ	—	—		—	—	

Обращают на себя внимание статистически значимые различия в показателях БРВ и ОВ между группой ВТПЛ и группами ДЛТ и ВТЛТ при I (T1N0) стадии заболевания. По-видимому, их наличие объясняется тем, что I стадия заболевания в группе ВТПЛ является действительно I стадией, подтвержденной гистологическим исследованием удаленных парастермальных ЛУ, а у больных с I стадией в группах ДЛТ и ВТЛТ имеют место невыявленные метастазы в парастермальные ЛУ (до 6–9%), что и служит основной причиной снижения показателей выживаемости в этих группах по сравнению с группой ВТПЛ.

При сравнении показателей выживаемости в группе ВТПЛ и группах ДЛТ и ВТЛТ при других стадиях заболевания статистически значимой разницы не обнаружено, что является отражением отрицательного влияния на выживаемость метастатического поражения регионарных ЛУ в этих группах, а также больших размеров первичной опухоли.

Статистически значимых различий между показателями выживаемости в группах ВТЛТ и ДЛТ для всех стадий заболевания не отмечено.

Заключение

Из проведенного анализа можно сделать вывод о том, что применение в составе ОСЛ местного лечебного воздействия на парастермальную область в виде дистанционного облучения и ВТПЛ с последующим назначением лекарственной терапии при наличии показаний приводит к отсутствию различий в показателях выживаемости у больных с внутренней и центральной локализацией первичной опухоли по сравнению с данными пациенток с наружной ее локализацией. Следовательно, у больных с внутренней и центральной локализацией опухоли ОСЛ необходимо осуществлять в комбинации с местным воздействием на парастермальную область регионарного метастазирования.

Выполнение ВТПЛ позволяет объективно оценивать состояние ЛУ данной области и проводить ее облучение только при метастатическом поражении парастермальных ЛУ, а также назначать соответствующее системное адъювантное лечение для улучшения результатов терапии. Для этого необходимо проведение дальнейших исследований.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1217–32.
2. Colleoni M., Zahrieh D., Gelber R.D. et al. Site of primary tumor has a prognostic role in operable breast cancer: the international breast cancer study group experience. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1390–400.
3. Gaffney D.K., Tsodikov A., Wiggins C.L. Diminished survival in patients with inner versus outer quadrant breast cancers. *J Clin Oncol* 2003;21:467–72.
4. Lohrisch C., Jackson J., Jones A. et al. Relationship between tumor location and relapse in 6,781 women with early invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2828–35.
5. Zucali R., Mariani L., Marubini E. et al. Early breast cancer: Evaluation of the prognostic role of the site of the primary tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:1363–6.
6. Триголосов А.В., Нечушкин М.И., Уйманов В.А. и др. Поражение внутренних грудных лимфатических узлов при раке молочной железы: результаты 1026 видеоторакоскопических парастеральных лимфаденэктомий. *Маммология* 2007;(1):25–32.
7. Freedman G.M., Fowble B.L., Nicolaou N. et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Phys* 2000;46:805–14.
8. Handly R.S., Thackray A.C. The internal mammary lymph chain in carcinoma of the breast. *Lancet* 1949;(2):267–8.
9. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1217–32.
10. Сушихина М.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование контактной лучевой терапии злокачественных новообразований: Дис. ... канд. биол. наук. М., 1995.
11. Van Limbergen E. Indications and technical aspects of brachytherapy in breast conserving treatment of breast cancer. *Cancer Radiother* 2007;7:107–20.
12. Нечушкин М.И. Лечение больных раком молочной железы центральной и медиальной локализации с использованием радиохирургических методик. Дис. ... д-р мед. наук. М., 2001.
13. Urban J.A., Baker H.W. Radical mastectomy in continuity with en block resection of the internal mammary lymph chain. *Cancer* 1952;5:992–1008.
14. Lacour J., Lê M., Canceres E. et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection ten-year results of an international co-operative trial in breast cancer. *Cancer* 1983;51:1941–3.
15. Meier P., Ferguson D.J., Karrison T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer* 1989;63:188–95.
16. Сигал Е.И., Хамидуллин Р.Г., Дружков Б.К. и др. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия при раке молочной железы. В сб.: Материалы I съезда онкологов стран СНГ. М., 1996;с. 515–6.
17. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D. et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319–29.

Подкожная мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса. Новые возможности хирургического лечения больных раком молочной железы

А.А. Волченко

ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий

Контакты: Алексей Анатольевич Волченко tat-doctor@mail.ru

Современная стратегия хирургического лечения рака молочной железы направлена на выполнение двух задач: надежность излечения от рака и решение эстетических проблем. Лечебную задачу относительно успешно решает применение радикальной мастэктомии, вместе с тем восстановление молочной железы при этом достаточно затруднено, так как приходится возмещать весь объем ее ткани, формировать сосково-ареолярный комплекс (САК) и субмаммарную складку. Подкожная мастэктомия с сохранением САК или без него оптимально решает обе задачи: ее выполнение, наряду с поддержанием высокого уровня радикализма, существенно облегчает первичную реконструкцию молочной железы и позволяет достигнуть лучшего эстетического результата.

Ключевые слова: рак молочной железы, радикальная мастэктомия, сосково-ареолярный комплекс

Subcutaneous mastectomy with nipple-areolar preservation: new feasibilities of surgical treatment in patients with breast cancer

A.A. Volchenko

P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncological Studies, Russian Agency for Medical Technologies

The current surgical treatment strategy for breast cancer is to fulfill two tasks: a reliable cure for cancer and solution of esthetic problems. The former task is successfully solved by radical mastectomy whereas it is rather difficult to restore the breast because a specialist has to compensate for the whole volume of its tissue and to form a nipple-areolar complex (NAC) and a submammary fold. Subcutaneous mastectomy with and without NAC preservation optimally solves both tasks: its performance, by simultaneously maintaining the high level of radicalism, substantially makes primary breast repair easier and yields a better esthetic result.

Key words: breast cancer, radical mastectomy, nipple-areolar complex

Современная стратегия хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) направлена на решение двух задач: надежность излечения от рака и создание благоприятных условий для реконструкции молочной железы (МЖ). Лечебную задачу относительно успешно решает применение радикальной мастэктомии (РМЭ), вместе с тем восстановление МЖ при этом достаточно затруднено, так как приходится восстанавливать не только весь объем ее ткани, но и формировать сосково-ареолярный комплекс (САК) и субмаммарную складку.

Подкожная мастэктомия (ПМЭ) оптимально решает обе задачи: ее выполнение, наряду с поддержанием высокого уровня радикализма оперативного вмешательства, существенно облегчает первичную реконструкцию МЖ и позволяет достигнуть лучшего эстетического результата.

В 1991 г. В.А. Toth и Р. Lappert [1] описали основные принципы выполнения ПМЭ, в том чис-

ле обязательное удаление САК, и ввели понятие «мастэктомия с сохранением кожи». Эстетические преимущества сохранения кожи МЖ очевидны. В связи с использованием данного типа оперативного вмешательства интерес представляет вероятность увеличения числа местных рецидивов по сравнению с таковым при стандартной РМЭ. В большинстве проведенных исследований продемонстрирована онкологическая безопасность данного типа операций (табл. 1).

Следует признать, что удаление САК значительно ухудшает эстетический результат реконструкции МЖ, что заставляет онкологов предпринимать попытки его сохранения, поскольку до сих пор не существует надежных методик имитации соска и ареолы. Со временем размеры искусственно созданного соска уменьшаются, либо он исчезает, транспортированная или татуированная ареола часто депигментируется. По данным лите-

Таблица 1. Частота развития местных рецидивов после выполнения ПМЭ без сохранения САК

Исследование	Число ПМЭ	Число местных рецидивов, %	Срок наблюдения, мес
L.A. Newman и соавт. [2]	372	6,2	26
R.M. Simmons и соавт. [3]	77	3,9	60
H. Medina-Franco и соавт. [4]	176	4,5	73
G.W. Carlson и соавт. [5]	565	5,5	65

ратуры, лишь 16% больных остаются довольны полученным результатом реконструкции САК.

Достаточно сложной является и проблема сохранения ареолы и соска при проведении ПМЭ. По мнению J.E. Rusby и соавт. [6], вовлечение САК в опухолевый процесс составляет 5,6–31% в зависимости от размера первичного опухолевого узла, расстояния до САК, локализации, гистологического типа опухоли, выраженности внутрипротокового компонента, мультицентричности роста, состояния регионарных лимфатических узлов – ЛУ (табл. 2).

Таблица 2. Доля случаев поражения САК

Исследование	Год проведения	Число больных	Число случаев вовлечения САК, %
D. Santini и соавт. [7]	1989	1291	12
C. Laronga и соавт. [8]	1999	286	5,6
R.M. Simmons и соавт. [9]	2002	217	6,7
K. Sikand и соавт.	2005	220	7

R.M. Simmons и соавт. [9] обнаружили наличие остаточной опухоли в САК у 10,7% больных. Этот показатель снижался до 6,7% при расположении опухоли на расстоянии >2 см от САК и метастатическом поражении ≤2 ЛУ. Согласно данным Z. Vljacic и соавт. [10], число случаев поражения САК снижается при размере первичного опухолевого узла <2,5 см и расстоянии до САК >4 см.

Проведен ряд работ по изучению онкологической безопасности сохранения САК при выполнении ПМЭ (табл. 3).

V. Gerber и соавт. [11] сравнили результаты лечения 112 пациенток с опухолью, находящейся на

Таблица 3. Онкологическая безопасность выполнения ПМЭ с сохранением САК

Исследование	Число больных	Число местных рецидивов, %	Срок наблюдения, мес
V. Gerber и соавт. [11]	112	5,4	59
F. Caruso и соавт.	50	12	66
V. Sacchini и соавт. [12]	123	2	24,6
J.Y. Petit и соавт. [13]	106 (ИОЛТ)	1	13
K.P. Benediktsson	47 (ДЛТ)	8,5	156
и L. Perbeck [14]	169 (без ДЛТ)	28,4	156

Примечание. ИОЛТ – интраоперационная, ДЛТ – дистанционная лучевая терапия.

расстоянии >2 см от САК, которым была выполнена ПМЭ с сохранением САК, и 134 больных с той же стадией процесса, подвергшихся РМЭ. В 1-й группе наблюдения местный рецидив выявлен у 5,4% пациенток (в 1 случае – в соске), во 2-й – у 8,2% больных при сроке наблюдения 59 мес.

F. Caruso и соавт. выполнили ПМЭ с сохранением САК 50 пациенткам, находящимся на начальных стадиях заболевания. В исследование были включены женщины с малым и средним размером МЖ с минимально выраженным птозом. При сроке наблюдения 66 мес обнаружено 12% рецидивов. В 1 случае рецидив локализовался в соске и был успешно удален посредством местного иссечения.

В МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 1997 по 2004 г. выполнено 126 ПМЭ с первичной маммопластикой различными способами, из них 118 – с сохранением САК. За время наблюдения местный рецидив развился у 3,2% больных.

Проведен ряд исследований эффективности ПМЭ с сохранением САК, выполненных в сочетании с ИОЛТ (облучение САК) и ДЛТ. J.Y. Petit и соавт. [13] применили данный вид лечения у 106 больных инвазивным раком с размером первичного опухолевого узла >2 см и мультицентричной формой его роста. При сроке наблюдения 13 мес в 1 случае зарегистрировано развитие локального рецидива в подключичной области. Частота встречаемости случаев радиодистрофии (депигментация) ареолы составила 7,5%, в 10,4% наблюдений имел место поверхностный эпителиит кожи ареолы и в 4,7% – полный некроз соска.

Критериями включения в исследование K.P. Benediktsson и L. Perbeck [14] (n=216) являлись

наличие опухоли T1–T3, мультицентричная форма роста – в 73%, поражение подмышечных ЛУ – в 40,3% наблюдений. Послеоперационная лучевая терапия (ЛТ) проведена 47 пациенткам, химиотерапия – 53, гормонотерапия – 122. Частота развития местных рецидивов в группе больных, получавших ЛТ, была значительно ниже, чем у пациенток, которым ЛТ не проводили – 8,5 и 28,4% соответственно. Общая выживаемость составила 76,4, безрецидивная – 51,3%, что сопоставимо с показателями выживаемости у больных, перенесших РМЭ, при данной стадии заболевания.

Проведенные исследования продемонстрировали онкологическую безопасность осуществления ПМЭ с сохранением САК при тщательном отборе пациентов для выполнения оперативного вмешательства данного типа. С учетом изложенного можно предположить, что осуществление ПМЭ с сохранением САК или без него в сочетании с одномоментной реконструкцией МЖ наиболее удовлетворяет принципам онкологической безопасности, создает благоприятные условия для различных вариантов реконструкции МЖ и способствует ее облегчению, однако при этом требуется более длительный срок наблюдения за больными.

Одним из наиболее тяжелых осложнений ПМЭ с сохранением САК является возникновение некроза соска и/или ареолы, что приводит к потере установленного имплантата. Доля случаев развития данного вида осложнений колеблется от 2 до 20%, чаще оно наблюдается в группе больных при проведении ЛТ (табл. 4).

F. Caruso и соавт. описали 3 случая возникновения некроза соска, повлекшего за собой потерю установленного ранее имплантата. J.R.Jr. Crow и соавт. [15] приводят наблюдения поверхностного некроза САК, развившегося на 7–21-е сутки послеоперационного периода, с последующей спонтанной эпителизацией и достижением хорошего косметического результата.

V. Sacchini и соавт. [12] наблюдали 11% пациенток с некрозом соска, в 59% случаев некротические изменения занимали меньше 1/3 его поверхности. В результате у 90% больных отмечена спонтанная эпителизация, однако в 10% случаев потребовалось удаление соска и только в 2% – удаление ранее установленного имплантата.

Сохранение сосудов, питающих САК, является ключом к осуществлению профилактики некроза.

Таблица 4. Частота случаев возникновения некроза САК

Исследование	Число больных	Число случаев некроза, %	
		частичный	полный
J.P. Jr. Crow и соавт. [15]	48	6,3	0
V. Sacchini и соавт. [12]	192	6,8	4,5
A. Psaila и соавт. [16]	139	1	1
J.Y. Petit и соавт. [13]	300 (ИОЛТ)	9,7	3,3
G. Bistoni и соавт. [17]	10 (ДЛТ)	20	0

A.L. Komorowski и соавт. установили, что более молодой возраст пациенток ассоциируется с большей выраженностью сосудистой сети САК, на основании чего ими был сделан вывод о том, что выполнение ПМЭ с сохранением САК может быть рекомендовано женщинам моложе 45 лет.

В то время как РМЭ с проведением одномоментной реконструкции или без нее продолжает оставаться стандартом терапии, ПМЭ с сохранением САК является альтернативным вариантом хирургического лечения, улучшающим качество жизни больных и обеспечивающим достижение сравнимого с РМЭ числа случаев местного рецидивирования. Преимущество проведенного перед выполнением РМЭ органосохраняющего лечения, направленного на сохранение внешнего облика и качества жизни пациенток, ни у кого не вызывает сомнения, однако риск возникновения местного рецидива, составляющий от 8,8 до 20%, останавливает большинство онкологов от широкого внедрения данного вида оперативного вмешательства в клиническую практику. Осуществление дальнейшей реконструкции МЖ после возникновения местного рецидива после органосохраняющего лечения достаточно затруднено из-за проведенных ранее курсов ЛТ. ПМЭ с сохранением САК обеспечивает лучший косметический результат, чем реконструкция после РМЭ, вместе с тем доля случаев развития местных рецидивов значительно ниже по сравнению с данным показателем при органосохраняющем лечении. Таким образом, необходимо проведение дополнительных многоцентровых исследований с длительным сроком наблюдения за данной группой больных.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Toth B.A., Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plastic Reconstruct Surg* 1991;87:1048–53.
2. Newman L.A., Kuerere H.M., Hunt K.K. et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998;5:620–6.
3. Simmons R.M., Fish S.K., Gayle L. et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non- skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol* 1999;6:676–81.
4. Medina-Franco H., Vasconez L.O., Fix R.J. et al. Factor associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;235:140–9.
5. Carlson G.W., Styblo T.M., Page A. et al. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol* 2003;10:108–12.
6. Rusby J.E., Brachtel E.F., Taghian A. et al. Microscopic anatomy within the nipple: implications for nipple-sparing mastectomy. *Am J Surg* 2007;194:433–7.
7. Santini D., Taffurelli M., Gelli M.C. et al. Neoplastic involvement of nipple-areola complex in invasive breast cancer. *Am J Surg* 1989;158:399–403.
8. Laronga C., Kemp B., Robb G.L. et al. The incident of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:609–13.
9. Simmons R.M., Brenann M., King V. et al. Analysis of nipple/areola involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Ann Surg Oncol* 2002;9:165–8.
10. Vljacic Z., Zic R., Stanec S. et al. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion. *Ann Plastic Surg* 2005;55:240–4.
11. Gerber B., Krause A., Reimer T. et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg* 2003;238:120–7.
12. Sacchini V., Pinotti J.A., Barros A.C. et al. Nipple sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? *J Am College Surg* 2006;203:704–14.
13. Petit J.Y., Veronesi U., Luini A. et al. Nipple sparing mastectomy in association with intraoperative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treatm* 2006;96:47–51.
14. Benediktsson K.P., Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with thirteen years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007; 1–6.
15. Crow J.P. Jr, Kim J.A., Yetman R. et al. Nipple sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures. *Arch Surg* 2004;139:148–50.
16. Psaila A., Pozzi M., Varanese A. et al. Nipple sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: a short term analysis of our experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:309–12.
17. Bistoni G., Rulli A., Izzo L. Et al. Nipple-sparing mastectomy: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25:495–7.
18. Jabor M.A., Shayani P., Collins D.R. Jr et al. Nipple-areola reconstruction and clinical determinants. *Plastic Reconstruct Surg* 2002;110:457–63.
19. Захарков Л.И. Подкожные радикальные мастэктомии с первичной реконструкцией при лечении больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006; с.95–7.
20. Moran M.S., Haffty B.G. Local-regional breast cancer recurrence: prognostic groups based on patterns of failure. *Breast* 2002;8:81–7.
21. Corderio P.G., Pusic A.L., Dissa J.J. et al. Irradiation after immediate tissue expander\implant breast reconstruction: outcomes, complication, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plastic Reconstruct Surg* 2004;113:877–81.

Новые технологии и возможности стадирования рака молочной железы по критерию N *ex vivo*

Ш.Х. Ганцев¹, М.Г. Галеев⁴, Р.Ш. Ишмуратова², Д.С. Турсуметов²,
В.Ю. Тихонова², А.В. Султанбаев¹, Ш.М. Хуснутдинов², М.А. Татунов³, Ф.Ш. Зайнуллин¹

¹Академия наук Республики Башкортостан;

²Башкирский государственный медицинский университет;

³Челябинская областная клиническая больница; ⁴Башкирский клинический онкологический диспансер

Контакты: Шамиль Ханафиевич Ганцев prfg@mail.ru

Цель исследования – совершенствование стадирования рака молочной железы (РМЖ) по критерию N *ex vivo* на основе использования современных ультразвуковых и микрохирургических технологий. Для выделения лимфатических узлов и сосудов применяли аппарат LySonix 3000® с PulseSelect™. Исследованию подвергалась жировая ткань аксиллярной зоны, выделенная классическим способом у 70 больных РМЖ II–III стадии. Лимфатические сосуды и узлы выделяли методом сонолиподеструкции. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование сонолиподеструкции для тотальной лимфодиссекции *ex vivo* при РМЖ в качестве метода, улучшающего стадирование по критерию N. Применение сонолимфодиссекции открывает новые возможности изучения строения анатомии лимфатического аппарата.

Ключевые слова: рак молочной железы, сонолиподеструкция, микрохирургическая диссекция, стадирование по критерию N

New technologies and possibilities of breast cancer staging by the criterion N *ex vivo*

Sh.Kh. Gantsev¹, M.G. Galeev⁴, R.Sh. Ishmuratova², D.S. Tursumetov²,
V.Yu. Tikhonova², A.V. Sultanbayev¹, Sh.M. Khusnutdinov², M.A. Tatinov³, F.Sh. Zainullin¹

¹Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan; ²Bashkir State Medical University;

³Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; ⁴Bashkir Clinical Cancer Dispensary

The study was undertaken to improve breast cancer (BC) staging by the criterion N *ex vivo*, by applying the up-to-date ultrasound and microsurgical technologies. A LySonix 3000® with PulseSelect™ system was used to expose lymph nodes and vessels. Axillary adipose tissue classically exposed was examined in 70 patients with Stages II–III BC. Lymph vessels and nodes were separated by the sonolipodestruction technique. The findings permit sonolipodestruction to be used for *ex vivo* total lymph dissection for BC as a method that improves its N-staging. Sonolymphodissection opens up fresh opportunities for studying the anatomic structure of the lymphatic apparatus.

Key words: breast cancer, sonolipodestruction, microsurgical dissection, N-staging

Совершенствование лечения рака молочной железы (РМЖ) во многом определяется возможностями проведения адекватного стадирования по критерию N. Оценка состояния регионарного лимфатического аппарата при РМЖ проводится в 3 этапа.

I этап – дооперационный. Достоверность может достигать 50–60% за счет использования современных неинвазивных технологий, в том числе радиоизотопных.

II этап – интраоперационный. В этом случае многое зависит от технологии выполнения регионарной лимфатической диссекции (ЛД) – «слепой» или «зрячей». При осуществлении так называемой слепой ЛД, когда с молочной железой удаляется жировая клетчатка подмышечной области, на эта-

пе операции достаточно сложно достоверно стадировать процесс по критерию N. В этой ситуации окончательное исследование препарата будет проведено после завершения хирургического вмешательства. При втором варианте, а именно – с использованием «зрячей» технологии, достоверность возрастает до 90%. Выделение лимфатических узлов (ЛУ) и сосудов в ране становится возможным благодаря применению современных технологий выполнения ультразвуковых диссекций. Визуальная оценка лимфатической системы подмышечной области, так же как и других зон метастазирования РМЖ, дополненная интраоперационной морфологической верификацией узлов, позволяет не только объективно стадировать рак, но и выполнять лимфосохраняющие операции при РМЖ [1].

III этап стадирования рака по критерию N – послеоперационный. В настоящее время в большинстве лечебных учреждений, которые занимаются терапией больных РМЖ, выделение ЛУ из препарата проводят обычным рутинным способом – с помощью ножниц, скальпеля и пинцета. Минимальное число ЛУ, необходимое для послеоперационного исследования, в разных странах варьирует. Так, в Японии оно составляет примерно 30, в европейских странах – около 20, в России – 10–12. Таким образом, очевидным является тот факт, что чем больше узлов взято на исследование, тем точнее определяется стадия рака и тем больше возможностей для формирования факторов прогноза и индивидуализации лечения больного. В стандарте при РМЖ считается достаточным определение числа пораженных ЛУ и ряда морфологических характеристик.

Цель исследования – совершенствование стадирования РМЖ по критерию *N ex vivo* на основе использования современных ультразвуковых и микрохирургических технологий.

Материалы и методы

Исследование выполнено в Башкирском республиканском клиническом онкологическом диспансере в 2008–2009 гг. У 70 женщин, страдавших РМЖ II–III стадии, проводили детальное изучение иссеченной жировой клетчатки аксиллярной зоны.

Для выделения ЛУ и сосудов использовали аппарат LySonix 3000® с PulseSelect™. Система включает генератор, производящий электрический сигнал на 22,5 кГц, и передающее устройство, которое передает сигнал на рабочую часть зонда. Кристалл, установленный в рабочей части зонда, преобразовывает электрический сигнал в механическую вибрацию в той же самой частоте. Зонд оснащен центральным каналом для удаления фрагментированных тканей, жировой эмульсии и др. (рис. 1).



Рис. 1. Общий вид аппарата LySonix 3000® с PulseSelect™ (США) и зонда

Наряду с выполнением сонолиподеструкции (СЛД) и ЛД также осуществляли цифровую морфометрию афферентного и эфферентного лимфатического русла, ЛУ (Image-Pro Plus 6.0), микрохирургическую диссекцию капсулы ЛУ, клапанов лимфангиона, проводили рентгеноконтрастные исследования лимфатических и кровеносных сосудов с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также морфологические исследования с применением иммуногистохимических технологий.

Благодаря изучению данных современной научной литературы, касающихся стадирования РМЖ по критерию N, получению первого положительного клинического опыта применения технологии СЛД [1–5] и патентов на изобретения («Способ стадирования рака *in vitro*» – № 2333776 от 20.09.2008 г., «Способ лечения РМЖ» – № 2337634 от 10.11.2008 г., «Способ анатомического препарирования сосудисто-нервного пучка и лимфатического аппарата на свежих трупах» – № 2343837 от 20.01.2009 г.) работа по совершенствованию послеоперационного стадирования РМЖ по критерию N была продолжена.

Результаты и обсуждение

В литературе отсутствуют сведения о технике выполнения СЛД для ЛД, поэтому нами эмпирически рассмотрены 2 типа осуществления ЛД:

- от пальпируемого наиболее крупного ЛУ;
- вне зоны расположения ЛУ.

В 50 из 70 случаев был использован 1-й тип ЛД, оказавшийся наиболее простым и легко выполнимым технически. Исследование проводили по принципу от первого ЛУ к последующим с соблюдением анатомического принципа (рис. 2, 3).

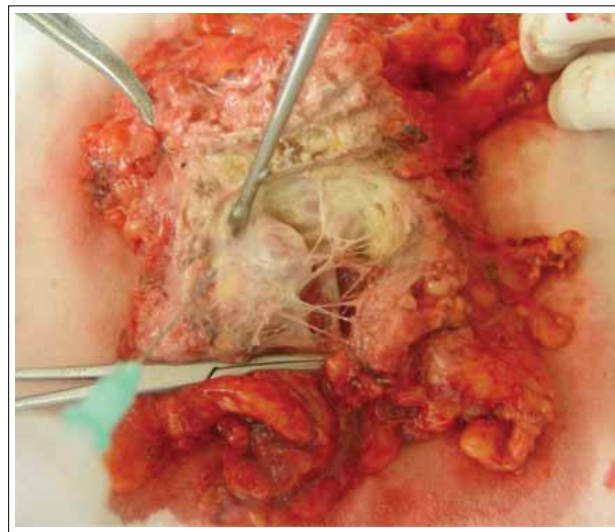


Рис. 2. Выделение ЛУ по 1-му типу с использованием СЛД. Визуализируются крупный ЛУ и афферентные лимфатические сосуды малого диаметра



Рис. 3. Взятие на держалку выделенного ЛУ

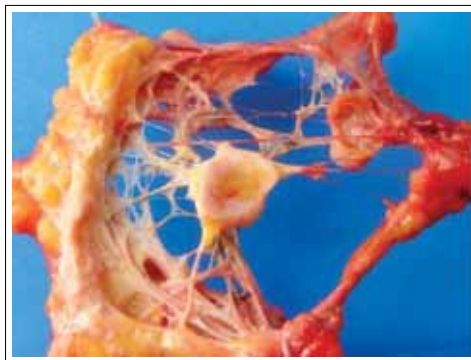


Рис. 4. Рассечение ЛУ. Макроскопические признаки метастаза рака

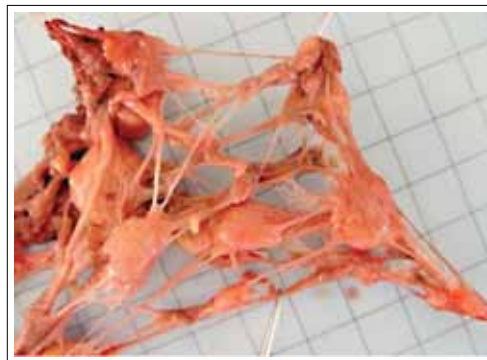


Рис. 5. Выделенные ЛУ и сосуды при РМЖ

Уникальные возможности сонодеструктора (СД) LySonix 3000® с PulseSelect™ позволяли в полной мере сохранять неповрежденными ЛУ и практически все сосуды. На этапе освоения технологии имели место случаи ожогов тканей, повреждения мелких сосудов. С накоплением опыта ожогов, так же как и повреждений мелких сосудов, практически не стало. Допускается контакт рабочей части СД с узлами продолжительностью $\leq 2-3$ с. Это время считается безопасным [3,5], что было доказано нами на основании морфологических исследований. Необходимо, чтобы движения зонда СД соответствовали направлению сосудов, инструмент должен как бы скользить по поверхности трубчатых образований. Желательно, чтобы ткани при выполнении процедуры были увлажненными.

На первых этапах исследования на обработку анатомического комплекса уходило ≥ 1 ч. Сегодня максимальные затраты времени составляют 30–35 мин, а иногда и еще меньше. В тех случаях, когда больные получали лучевую (ЛТ) или химиотерапию (ХТ), процедура ЛД затягивалась.

Нами проведено изучение числа ЛУ, которые удалось выделить при СЛД. Данное исследование выполнено на 30 комплексах пациентов, не получавших предоперационной ЛТ и ХТ. Максимальное количество выделенных ЛУ составило 35, минимальное – 3. Среднее число колебалось в пределах 20. Все эти ЛУ можно было визуализировать. При проведении исследования важно с помощью простых приемов определять зоны возможного метастазирования. На рис. 4 показано рассечение выделенного ЛУ. На разрезе четко прослеживается зона метастатического поражения с блокадой афферентных лимфатических сосудов, что позволяет проследить возможные пути распространения раковых клеток.

На рис. 5 представлена фотокопия выделенного анатомического комплекса аксиллярных ЛУ при РМЖ с метастазами (в 5 узлах).

Полученные данные показали высокую результативность применения технологии СЛД при стади-

ровании РМЖ *ex vivo*, благодаря чему удается выделить все ЛУ (100%), определить возможные пути движения лимфы за счет метастатической блокады ЛУ и афферентных лимфатических сосудов, а также селективно провести забор материала для гистологического исследования.

В дополнение к проведенным исследованиям с использованием СЛД нами выполнены диссекции лимфатических сосудов на уровне капсулы ЛУ с применением микрохирургических технологий при $\times 20$. Эти исследования позволили выявить ряд ранее не описанных (в доступных и классических руководствах) и новых анатомических особенностей лимфатических сосудов на уровне капсулы ЛУ. После рассечения поверхностного листка капсулы в месте вхождения афферентного лимфатического сосуда обнаруживается, что он делится трижды, затем эти микрососуды проникают через глубокую пластинку капсулы. Число сосудов на данном уровне достигает 20–25. Соотношение: приносящий лимфатический сосуд/сосуды капсулы ЛУ – 1/20. На рис. 6 видны выделенные микрососуды I уровня капсулы ЛУ.



Рис. 6. Выделенный афферентный лимфатический сосуд и I уровень микрососудов капсулы ЛУ, $\times 20$

Представленные данные достаточно убедительно демонстрируют новые возможности применения высоких технологий в уточняющей диагностике рака и метастатического поражения ЛУ. На наш взгляд, методика СЛД имеет круг показаний и может использоваться в клинической онкологии. Новые данные, полученные нами об анатомических особенностях формирования лимфатических микрососудов в капсуле ЛУ, позволят раскрыть ранее неизвестные механизмы метастазирования, построенные на теории лимфодинамики.

Выводы

1. Проведение СЛД *ex vivo* при РМЖ целесообразно начинать от самого крупного ЛУ (1-й тип).
2. При правильной и отработанной технике выполнения СЛД повреждения ЛУ и сосудов не происходит.
3. СЛД позволяет выполнить тотальную ЛД при РМЖ.
4. Применение СЛД в сочетании с микрохирургическими технологиями дает возможность получить новые анатомические данные о строении лимфатического аппарата человека.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ганцев Ш.Х., Галеев М.Г., Ханов А.М. Новые хирургические технологии лечения рака молочной железы. Опух жен репродукт сист 2007;(4):25–7.
2. Ганцев Ш.Х., Пухов А.Г., Леонтьева О.С. Ультразвуковая диссекция и липодеструкция в онкохирургии. Монография. Челябинск: Изд-во Т. Лурье, 2007.
3. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М., Ишмуратова Р.Ш. Морфологические изменения внутренних органов экспериментальных животных при длительном воздействии направленной ультразвуковой энергии высокой мощности. Морфолог вед 2007;(3–4):92–6.
4. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М., Ишмуратова Р.Ш. Характеристика ультразвуковой липодеструкции направленным высокоинтенсивным ультразвуком высокой мощности при лимфатической диссекции у онкологических больных. Вopr онкол 2008;54(1):105–7.
5. Ганцев Ш.Х., Хуснутдинов Ш.М., Ишмуратова Р.Ш. Морфологические изменения внутренних органов экспериментальных животных при кратковременном воздействии ультразвуковой энергии. Морфолог вед 2008;(1–2):230–2.

Клиническое значение p53 и показателей ДНК-проточной цитофлуориметрии в сочетании с клинико-морфологическими факторами прогноза при раке молочной железы

Л.К. Цой, В.Н. Богатырев, В.П. Летагин, Я.В. Вишневецкая, А.М. Платова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Лина Константиновна Цой linatsoy@yandex.ru

Определение мутантного типа p53 и основные показатели, исследуемые при помощи ДНК-проточной цитофлуориметрии вкупе с другими клиническими и морфологическими факторами прогноза, могут быть использованы в качестве дополнительных прогностических критериев индивидуально у каждой больной раком молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, ДНК-проточная цитофлуориметрия, факторы прогноза, ранние формы рака молочной железы, p53 мутантного типа

The clinical value of p53 and the parameters of DNA-flow cytofluorometry in combination with clinical and morphological predictors in breast cancer

L.K. Tsoi, V.N. Bogatyrev, V.P. Letyagin, Ya. V. Vishnevskaya, A.M. Platova

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

The determination of mutant p53 and the basic parameters studied by DNA-flow cytofluorometry in combination with other clinical and morphological predictors may be used as additional prognostic criteria individually in each patient with breast cancer.

Key words: breast cancer, DNA-flow cytofluorometry, prognostic factors, early forms of breast cancer, mutant p53

Введение

Несмотря на большой прогресс, достигнутый в диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ) за последние десятилетия, рак данной локализации остается одной из основных причин смерти женщин, больных злокачественными новообразованиями (ЗН).

Статистика ЗН свидетельствует о приросте заболеваемости РМЖ в России за последние годы более чем на 8,9%, а смертности — около 3%.

Улучшения сложившейся ситуации можно добиться за счет совершенствования ранней диагностики, внедрения программ скрининга, оптимизации лечебных подходов. В связи с этим немаловажным является поиск новых биологических маркеров, позволяющих максимально индивидуализировать первую терапию [1–4].

В качестве прогностических факторов при РМЖ используются как клинические показатели — возраст, стадия, морфологическая градация и степень злокачественности опухоли, — так и молекулярно-биологические характеристики — рецепторный

статус, наличие гиперэкспрессии Her-2/neu, p53 и параметры ДНК-проточной цитофлуориметрии (ДНК-ПЦ) [5–7].

Большим преимуществом метода ДНК-ПЦ является полное воспроизведение результатов исследования и объективная оценка сразу нескольких индивидуальных характеристик клеток опухоли, отражающих степень ее злокачественности (плоидность, индекс ДНК, количество анеуплоидных клеток в опухоли, число клеток в фазах клеточного цикла G_{0-1} , S, G_{2+M} и индекс пролиферации) [8–10].

Материалы и методы

Наше исследование включало 65 больных I и IIa стадий, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 по 2002 г. Средний возраст пациенток составил $53,9 \pm 12,5$ года (21–78 лет).

У 26 (43,3%) больных диагностирована I, у 34 (56,7%) — IIa стадии заболевания.

Исследование ДНК-ПЦ проводилось на лазерном проточном цитофлуориметре EPICS-XL («Coulter», США). Полученные данные проанализированы с помощью программы MultiCycle («Phoenix

Flow Systems», США), описывающей ploидность и число опухолевых клеток в каждой фазе клеточного цикла.

В исследование включены следующие гистологические варианты опухолей молочных желез: протоковый инфильтрирующий рак (ПИР) – 29 (48,3%) больных, дольковый инфильтрирующий рак (ДИР) – 19 (31,7%), медуллярный и тубулярный рак – по 4 (6,7%) случая соответственно, слизистый и метастатический – по 2 (3,3%) наблюдения.

При анализе степени злокачественности получены следующие результаты: III степень злокачественности наиболее распространена при IIa стадии, а I – при стадии T1N0M0, при этом II степень злокачественности встречалась одинаково часто. При инфильтративно-протоковом морфологическом варианте РМЖ III степень злокачественности наблюдается чаще, чем при других гистологических его формах. Также для ПИР наиболее характерен статус, отрицательный по рецепторам эстрогена (РЭ⁻) и прогестерона (РП⁻), а для ДИР, наоборот, положительный – РЭ⁺/РП⁺. Гиперэкспрессия Her-2/neu 2+/3+ чаще отмечалась при ПИР, чем при ДИР. В случае редкого морфологического варианта опухоли гиперэкспрессии Her-2/neu не наблюдалось.

Исследование морфологического материала пациенток с использованием метода лазерной ДНК-ПЦ позволило определить, что у 2 из 60 больных РМЖ опухолевые клетки содержали диплоидный набор хромосом. В остальных 58 (96,7%) случаях опухоли были анеуплоидными. До 40% анеуплоидных клеток содержалось в 6 (10,3%) исследуемых опухолях, от 41 до 60% – в 33 (56,9%) и от 61% и выше – в 19 (32,8%). Таким образом, установлено, что при анеуплоидных опухолях преобладают значения от 40 до 70% (в среднем 61% анеуплоидных клеток в ткани новообразования).

В группе анеуплоидных опухолей ПИР зафиксирован в 28 (48,3%), ДИР – в 19 (32,7%), а редкие формы РМЖ – всего в 11 (19%) случаях. Из них I степень злокачественности имели 12 (20,7%) образцов, II – 24 (41,4%) и III – 22 (37,9%). Отсутствие локорегиональных метастазов отмечалось в 49 (84,5%) клинических наблюдениях, у 4 (6,9%) пациенток был поражен 1 лимфатический узел (ЛУ), столько же больных имели поражение 2 ЛУ и у 1 (1,7%) пациентки были зафиксированы метастазы в 3 ЛУ.

При определении влияния клеточного состава опухоли на продолжительность жизни больных выявлены следующие закономерности: число анеуплоидных клеток значительно влияет на общую – ОВ ($p=0,009$) и безрецидивную – БРВ ($p=0,05$) выживаемость. При содержании в опухоли >60% анеуплоидных клеток наблюдалось значимое снижение

3- и 5-летней ОВ ($57,9 \pm 11,3$ и $52,6 \pm 11,5\%$ соответственно) и БРВ ($47,4 \pm 11,5$ и $47,4 \pm 11,5\%$). Следующим оцениваемым критерием был ген-супрессор опухолевого роста (p53-mut), являющийся основным регулятором программируемой клеточной гибели. Однако в результате приобретенных мутаций продуцируемая уже мутантная форма белка p53 не может выполнять положенных для нее функций, и процесс размножения опухолевых клеток приобретает хаотичный, неуправляемый характер [11–13].

При оценке корреляции искомого параметра с известными факторами прогноза обнаружен ряд закономерностей. Определение экспрессии мутантной формы белка p53 выполнено у 60 больных РМЖ, из них у 30 (50%) пациенток отмечена положительная иммуноцитохимическая реакция. Уровень экспрессии, соответствующий (+), имел место в 19 (63,3%) клинических случаях, (++) – в 6 (20%), (+++) – в 5 (16,7%). В зависимости от степени распространенности процесса уровень экспрессии p53 возрастал. Так, при I стадии уровень экспрессии (+) зарегистрирован у 5 (50%), при II – у 3 (30%), при III – у 2 (20%) пациенток. При IIa стадии уровень экспрессии (+) составил уже 14 (70%) случаев, (++) и (+++) – по 3 (15%) наблюдения. Следует отметить, что если полученные значения по умеренному (++) и высокому (+++) уровню при обеих стадиях фактически совпадали, то доля низкого (+) уровня экспрессии при стадии IIa оказалась несколько выше – 14 (41,2%) случаев, а отсутствие экспрессии было более характерным для I стадии – 16 (61,5%) наблюдений.

Корреляции между экспрессией p53 мутантного типа и возрастом больных в проведенном исследовании не обнаружено.

Тем не менее существует зависимость между экспрессией p53-mut и различными морфологическими типами опухоли. Так, только при ПИР встречаются средний (++) и высокий (+++) уровни экспрессии p53-mut – 37,9% случаев. Что касается других морфологических форм, то для них наиболее характерно отсутствие экспрессии исследуемого маркера: ДИР (-) – 16 (84,2%) и редкие формы рака – (-) – 7 (58,3%) клинических случаев (см. таблицу).

Также выявлена корреляция между степенью злокачественности и экспрессией p53-mut. При отрицательной экспрессии наиболее характерна I степень злокачественности – 10 (76,9%) случаев, а при умеренном и высоком ее уровне – III степень – 8 (36,4%) наблюдений.

Экспрессия p53-mut коррелирует с количественными параметрами клеток опухолей молочных желез, определяемых с помощью метода лазерной ДНК-ПЦ. При уровне экспрессии с содержанием анеуплоидных клеток в опухоли >61% доля 3N, экс-

Распределение больных по уровню экспрессии p53-mut в зависимости от гистологического типа рака

Гистологический тип	Уровень экспрессии p53-mut		
	-	+	++/+++
ПИР (n=29)	7 (24,1)	11 (37,9)	11 (37,9)
ДИР (n=19)	16 (84,2)	3 (15,8)	0
Редкие формы рака (n=12)	7 (58,3)	5 (41,7)	0

Примечание. Представлено число больных, в скобках – процент.

прессурирующих p53-mut, выше, чем при отсутствии экспрессии – 12 (63,2%) против 7 (36,2%) соответственно.

При низком уровне экспрессии p53 индекс ДНК значимо ниже ($1,3 \pm 0,43$; $p=0,036$), чем при среднем или высоком ее уровне ($1,51 \pm 0,33$; $p=0,145$) либо в случае ее отсутствия ($1,54 \pm 0,24$). При этом индекс ДНК при отсутствии экспрессии и при среднем или высоком ее уровне значимо не различается ($p=0,965$).

При числе клеток в фазе $G_{0-1} < 80\%$ положительная экспрессия p53-mut встречается значительно чаще – у 20 (64,5%) больных ($p=0,038$). В связи с этим можно предположить наличие отрицательной корреляционной связи между числом клеток в фазе G_{0-1} и уровнем экспрессии p53, которое подтверждается при проведении корреляционного анализа ($rs=-0,372$, $p=0,003$), где rs – коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

При содержании в S-фазе $>15\%$ клеток положительная экспрессия p53-mut встречается намного чаще – 12 (70,6%) случаев ($p=0,045$). Скорее всего, существует взаимосвязь между числом клеток в S-фазе и уровнем экспрессии p53-mut, что под-

тверждается данными корреляционного анализа ($rs=0,3$, $p=0,02$).

При числе клеток в фазе $G_{2+M} \geq 9\%$ положительная экспрессия p53 наблюдается значимо чаще – у 18 (69,2%) больных ($p=0,009$). Также следует предположить наличие корреляционной связи между числом клеток в фазе G_{2+M} с уровнем экспрессии p53-mut, что также подтверждается при проведении корреляционного анализа ($p=0,343$ и $0,007$).

При индексе пролиферации $>20\%$ положительная экспрессия p53-mut встречается в 21 (65,6%) случае ($p=0,01$). Это также свидетельствует о наличии корреляционной связи между индексом пролиферации и уровнем экспрессии p53-mut, что снова подтверждается результатами корреляционного анализа ($rs=0,374$, $p=0,003$).

Заключение

На основании приведенных данных можно сделать заключение о том, что экспрессия p53 мутантного типа в опухолях больных РМЖ является неблагоприятным фактором прогноза. Уровень экспрессии p53 достоверно влияет на 3- и 5-летнюю ОВ (0,029) и БРВ (0,039) пациенток. При отсутствии экспрессии данного фактора (-) 3-летняя ОВ составляет $93,1 \pm 4,7$, а 5-летняя – $87,6 \pm 6,9\%$; 3-летняя БРВ – $86,2 \pm 6,4$, а 5-летняя – $74,6 \pm 8,4\%$. С увеличением экспрессии p53 продолжительность жизни больных достоверно снижается: 3- и 5-летняя ОВ составляет $63,6 \pm 14,5$, а БРВ – $45,5 \pm 15\%$.

Таким образом, включение p53-mut наравне с критериями ДНК-ПЦ позволит значительно индивидуализировать панель прогностических факторов для каждого конкретного случая. Это, в свою очередь, может иметь решающее значение при коррекции лечебной программы с гарантией увеличения продолжительности жизни леченных больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований молочных желез. В сб.: Лекции по маммологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009. с. 9–16.
- Божок А.А., Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. и др. Факторы прогноза при раке молочной железы. СПб., 2006. www.RosOncoWeb
- Боядзис М.М., Лубоуиц П.Ф., Фрейд Д.Н. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина, 2009. с. 325–93.
- Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2008;19:52–70.
- Kelloff G.J., Lippman S.M., Danneberg A.J. et al. Progress in chemoprevention drug development: The promise of molecular biomarkers for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer – a plan to move forward. Clin Cancer Res 2006; 12(12):3661–1697.
- Lombardo J.F. Molecular prediction of recurrence of breast cancer (author reply). N Engl J Med 2005;353:1300.
- Paik S., Bryant J., Tan-Chiu E. et al. Real-world performance of Her-2 testing – national surgical adjuvant breast and bowel project experience. J Natl Cancer Inst 2002;94:852–4.
- Чен У.И., Уордли Э. Рак молочной железы. Рид Элсивер, 2009. с. 89–103.
- Page D.L., Gray R., Allred D.C. et al. Prediction of nodenegative breast cancer outcome by histologic grading and S-phase analysis by flow cytometry: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (2192). Am J Clin Oncol 2001;24:10–8.
- Skliris G., Parkes A., Limer J. et al. Evaluation of seven oestrogen receptor b antibodies for immunohistochemistry, western blotting and flow cytometry in human breast tissue. J Pathol 2002;197:155–62.
- Летягин В.П. Опухоли молочных желез. М.: Практическая медицина, 2007. с. 87–91.
- Hayes D.F. Tumor markers for breast cancer. Ann Oncol 2003;4:807–19.
- Van den Brandt P.A., Spiegelman D., Yann S.S. et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. Am J Epidemiol 2000;152 (6): 514–27.

Эффективность Гептрала® в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией

А.В. Снеговой, Л.В. Манзюк
ГУ РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Снеговой Антон Владимирович a_snegovoi@list.ru

У 19 пациентов с различными злокачественными опухолями проведена оценка эффективности препарата Гептрал® (адеметионин) при лечении гепатотоксичности, индуцированной химиотерапией. Показано, что при 4-недельном приеме Гептрала® внутрь по 400 мг 2 раза в день уровень трансаминаз снизился до нормы у 10 из 12 пациентов с I степенью гепатотоксичности. Для нормализации уровня трансаминаз при II степени гепатотоксичности потребовался более длительный прием Гептрала® (от 2 до 4 мес). Режим химиотерапии в период применения Гептрала® не менялся.

Ключевые слова: химиотерапия, гепатотоксичность, трансаминаза, адеметионин

Efficacy of Heptral® in the treatment of hepatic toxicity induced by cytostatic chemotherapy

A.V. Snegovoy, L.V. Manzuyk

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

The efficacy of Heptral® (ademethionine) was evaluated in the treatment of chemotherapy-induced hepatotoxicity in 19 patients with various malignancies. Four-week administration of oral Heptral® 400 mg twice daily was shown to reduce the level of transaminases to normal values in 10 of 12 patients with grade 1 toxicity. Longer (2-to-4 month) use of Heptral® was required to normalize the level of transaminases in grade 2 hepatotoxicity. The chemotherapy regimen was not changed during the use of this drug.

Key words: chemotherapy, hepatotoxicity, transaminase, ademethionine

Противоопухолевая цитостатическая терапия обычно оказывает повреждающее действие на различные органы и системы организма. Гепатотоксичность является одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и зависит от препарата, доз и схем применения, а также сопутствующих хронических заболеваний печени [1]. В связи с печеночной токсичностью могут потребоваться изменение режима лечения, удлинение интервалов между курсами, а в ряде случаев прекращение лекарственного лечения. Все это негативно сказывается на психическом состоянии пациентов и результатах лечения.

На сегодняшний день все механизмы токсического повреждения печени цитостатиками до конца не изучены, а в современной отечественной литературе не так много работ, посвященных этой проблеме.

Эффективность гепатопротекторов зависит от их правильного и своевременного назначения, в то время как на практике применение последних зачастую бывает непоследовательным и неадекватным.

Метаболизм лекарственных препаратов в печени проходит несколько основных этапов: первый – с участием системы цитохрома P450, монооксигеназ и других ферментов; второй – биотрансформация, конъюгация метаболитов с эндогенными молекулами; третий – транспорт и экскреция продуктов биотрансформации. Важную роль в развитии токсического повреждения печени играют реактивные метаболиты и свободные радикалы. Реактивные метаболиты связываются с белками и липидами мембран и вызывают их перекисное окисление [2]. Это ведет к развитию структурных и функциональных нарушений, которые повышают активность аминотрансфераз и вызывают гибель гепатоцитов [3].

Цитостатики могут вызывать любые известные повреждения печени, включая некроз, стеатоз, фиброз, холестаз и поражение сосудов [4, 5]. До 90% проявлений гепатотоксичности включают в себя:

- 1) острый гепатоцеллюлярный гепатит;
- 2) острый холестатический гепатит;
- 3) смешанный гепатит [6].

На рис. 1 представлена морфологическая картина индуцированного цитостатиками стеатоза, которая характеризуется наличием больших капель жира в гепатоцитах. В среднем частота стеатоза составляет 30%.

В 1920 г. впервые была описана обструкция и дилатация печеночных синусов (веноокклюзионное заболевание) как летальная интоксикация в результате употребления ядовитых растений [7]. Данная морфологическая форма характеризуется повреждением синусоидальных эндотелиальных клеток вследствие активации металлопротеиназ и оксидативного стресса [7].

Стеатогепатиты связаны с оксидативным стрессом, следствием которого является повреждение митохондрий гепатоцитов.

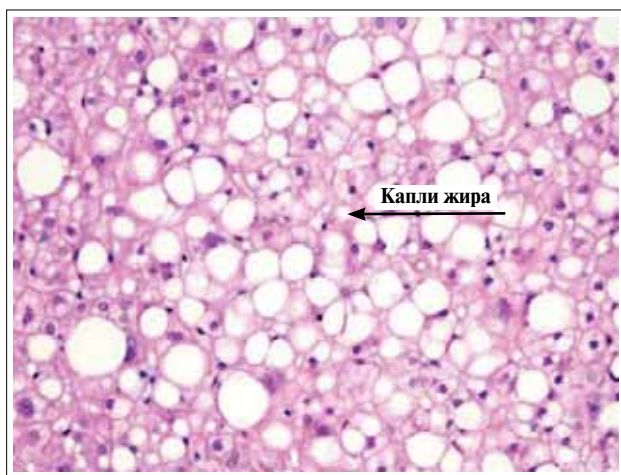


Рис. 1. Стеатоз, индуцированный инфузией 5-фторурацила [7]

Ниже представлены варианты токсического повреждения печени в зависимости от группы препаратов [8].

1. Алкилирующие агенты (циклофосфан, иофосфамид, мелфалан, хлорамбуцил и др.) могут приводить к развитию централобулярного или перипортального повреждения, холестаза, в ряде случаев на фоне холестаза развивается воспаление.

2. Антиметаболиты (5-фторурацил — 5-ФУ, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин) вызывают развитие веноокклюзионной болезни, холестаза и прямое цитотоксическое повреждение гепатоцитов.

3. Производные нитрозомочевины (BCNU, CCNU) приводят к истощению внутрипеченочных запасов глутатиона, что увеличивает риск окислительного повреждения печени.

4. Противоопухолевые антибиотики (доксорубин, блеомицин, митомицин, дактиномицин, митоксантрон) повреждают мембрану гепатоцита с образованием свободных радикалов.

5. Винкаалколоиды и таксаны вызывают различные токсические повреждения печени, включая стеатогепатиты.

6. Ингибиторы топоизомеразы I (этопозид, иринотекан, топотекан) при биотрансформации образуют токсический метаболит SN-38.

7. Производные платины вызывают стеатозы, стеатогепатиты, венообструктивную болезнь.

8. Интерфероны, интерлейкины приводят к активации Т-киллеров и цитокинов и прямому токсическому повреждению гепатоцитов.

9. Гормонотерапия (тамоксифен, антиандрогены) может приводить к развитию холестаза.

10. Таргетная терапия (бевацизумаб) в ряде случаев ассоциируется с синусоидальной дилатацией.

Таким образом, в большей или меньшей степени, но каждая группа препаратов, используемых в современном лекарственном лечении злокачественных опухолей, сказывается на функциональном состоянии печени.

Для оценки тяжести гепатотоксичности применяют следующие клинико-лабораторные показатели (табл. 1) [8].

Для диагностики токсического повреждения печени дополнительно используют инструментальные методы (компьютерная, магнитно-резонансная томография и др.), биопсию. По соотношению показателей аспартатаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ) можно судить о характере гиперферментемии [8]. В норме соотношение АСТ и АЛТ ближе к 1. При соотношении АСТ и АЛТ $< 0,7$ подтверждается печеночный характер гиперферментемии. Если соотношение АСТ и АЛТ составляет $> 1,3$, то гиперферментемия имеет внепеченочный генез.

Тактика коррекции доз при гепатотоксичности в основном ориентирована на уровень повышения общего билирубина и трансаминаз [8].

1. При повышении уровня общего билирубина в 1,2–2,5 раза, трансаминаз — в 2–5 раз дозы антрациклинов уменьшают на 50%, а других цитостатиков — на 25%.

2. При повышении уровня общего билирубина в 2,6–5 раз, трансаминаз — в 5–10 раз дозы антрациклинов уменьшают на 75%, а других цитостатиков на 50%.

3. Если отмечается дальнейшее увеличение лабораторных показателей, противоопухолевая терапия прекращается.

Специфическим антидотом при дозозависимой гепатотоксичности служит N-ацетилцистеин и другие доноры сульфгидрильной группы [9]. Лекарственная гепатотоксичность чаще всего приводит к прекращению лечения или отсрочке применения гепатотоксичного препарата, иногда назначают симптоматическое лечение.

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели оценки тяжести гепатотоксичности

Показатели	Значения по степеням				
	0	I	II	III	IV
Основные:					
щелочная фосфатаза	Норма	до 2,5 ВГН	> 2,5 до 5 ВГН	> 5 до 20 ВГН	> 20 ВГН
общий билирубин	Норма	от 1 до 1,5 ВГН	> 1,5 до 3 ВГН	> 3,0 до 10 ВГН	> 10 ВГН
гамма-глутамилтрансфераза	Норма	до 2,5 ВГН	> 2,5 до 5 ВГН	> 5 до 20 ВГН	> 20 ВГН
увеличение печени	Нет	Нет	Нет	Есть	Есть
уровень АСТ	Норма	до 2,5 ВГН	> 2,5 до 5 ВГН	> 5 до 20 ВГН	> 20 ВГН
уровень АЛТ	Норма	до 2,5 ВГН	> 2,5 до 5 ВГН	> 5 до 20 ВГН	> 20 ВГН
гипоальбуминемия	Норма	от НГН до 30 г/л	от 20–30 г/л	от 20–10 г/л	< 10 г/л
Дополнительные:					
клинические признаки гепатотоксичности	Нет	Нет	Нет	Есть	Есть
кровоток в воротной вене	Норма	Норма	Снижение скорости кровотока	Ретроградный	Ретроградный

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы; например 2,5 ВГН = до 2,5 величины верхней границы нормы. НГН — нижняя граница нормы.

Эффективность применения кортикостероидов при иммуноаллергическом гепатите и урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк) при холангите убедительно не доказана [10, 11].

Е. Hirata и соавт. продемонстрировали важность метилирования для обеспечения функции и целостности мембран гепатоцитов [12]. Глутатион выполняет ряд существенных функций, включая нейтрализацию свободных кислородных радикалов, обмен тиосульфида, хранение и перенос цистеина, конъюгацию и нейтрализацию реактивных метаболитов при биотрансформации ксенобиотиков [13]. Недостаточное содержание глутатиона приводит к повышению восприимчивости к окислительному стрессу. В печеночных клетках недостаток его вызывает также инактивацию адеметионинсинтетазы, что служит причиной дальнейшего истощения глутатиона в печени [14].

Адеметионин (Гептрал®) — это основной эндогенный донор метильной группы в биологических реакциях трансметилирования [15]. Он участвует в синтезе нуклеиновых кислот и белка, играет основную роль в синтезе полиаминов и является источником цистеина, необходимого для образования глутатиона — основного эндогенного гепатопротектора [15].

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована эффективность использования адеметионина в лечении поражения печени, вызванного тетрагалидром углерода, D-галактозамином,

ацетоаминофеном, алкоголем и др. [16–20]. В клинических исследованиях применение адеметионина позволяло отложить трансплантацию печени и увеличить выживаемость у больных с алкогольным поражением печени [21]. Кроме того, препарат дает благоприятный эффект при внутрипеченочном холестазае, развивающемся у беременных, и хроническом неалкогольном поражении печени.

Цель исследования — оценка эффективности препарата Гептрал® (адеметионин) при лечении гепатотоксичности, индуцированной ХТ.

Мы использовали Гептрал® (адеметионин) в таблетках по 400 мг (фармацевтическая компания «Эббот»).

Материалы и методы

В исследование включено 19 пациентов с различными злокачественными опухолями: с колоректальным раком — 12, раком молочной железы (РМЖ) — 3, раком желудка — 2, раком яичников — 1, раком правого надпочечника — 1.

Возраст больных составил от 41 года до 80 лет: 41–60 лет — 14 (73%), 61–80 — 7 (27%) пациентов. Общее состояние оценивалось по шкале ECOG: 1 — 10 пациентов, 2 — 9 больных. Большинство пациентов — 14 (73,6%) из 19 — получали несколько линий предшествующей ХТ.

Метагастазы в печень исходно были у 7 (36,8%) из 19 пациентов. Незначительное повышение уровня общего билирубина (от 21 до 22 мкмоль/л) выявлено у 4 больных с метастазами в печень, но не тре-

бывало выполнения дренирующих хирургических пособий. Уровень общего белка у всех пациентов был в пределах нормы (от 60 до 80 г/л).

Проводились следующие режимы ХТ:

- ФАС: доксорубин 50 мг/м², 5-ФУ 500 мг/м², циклофосфан 500 мг/м², 1 раз в 3 нед.
- Митомин С 6 мг/м² + томудекс 3 мг/м², 1 раз в 3 нед.
- Паклитаксел 135 мг/м² + карбоплатин АUC-5, 1 раз в 3 нед.
- Блеомицин 10 мг/м² (1, 2, 3-й день) + 5-ФУ 500 мг/м² (1, 2, 3-й день) + лейковорин 30 мг/м² (1, 2, 3-й день), интервал 3 нед.
- FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м², лейковорин 200 мг/м² 1–2-й день, 5-ФУ – 400 мг/м² 1–2-й день, 5-ФУ – 1200 мг/м² инфузия 48 ч, интервал 14 дней.

Адьювантное лечение получали 3 пациентки с РМЖ после радикальных операций, остальные 16 больных имели диссеминированный процесс и получали лечебную ХТ. Дизайн исследования показан на рис. 2.

Критерием гепатотоксичности являлось увеличение активности одной или обеих аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) на фоне ХТ. Степень гепатотоксичности определялась по наибольшему уровню одной из них. Уровень щелочной фосфатазы и других печеночных ферментов лабораторно рутинно не определялся и нами не оценивался. Активность ферментов определяли в одной лаборатории. В исследовании не было контрольной группы.

Распределение больных по степени гепатотоксичности на момент включения в исследование было следующим (табл. 2): I – 12 больных, II – 6 III – 1 больная. Из 7 больных с метастазами в печень у 2 установлена I степень гепатотоксичности, у 4 – II степень. У 1 больной зарегистрирована развившаяся остро III степень гепатотоксичности, что потребовало прекращения ХТ.

Результаты

Как указывалось выше, эффективность терапии препаратом Гептрал® анализировали на основании динамики активности аминотрансфераз через 2, 3 и 4 нед и более после начала лечения. Статистическая обработка данных не применялась в связи

с небольшим количеством наблюдений. Уровень билирубина нами контролировался, но не оценивался, так как не являлся критерием для оценки и оставался незначительно повышенным у 4 пациентов с метастазами в печень на фоне положительной динамики активности трансаминаз. Напомним, что больные с гепатотоксичностью I и II степени получали Гептрал® на фоне ХТ.

Уровень АСТ и АЛТ через 2 нед лечения существенно не изменился ни у одного пациента (рис. 3).

Через 3 нед в группе пациентов с I степенью гепатотоксичности уровень АСТ восстановился до нормы (< 37 ЕД/л) у 3 человек, АЛТ (< 40 ЕД/л) – у 2. В группе пациентов со II и III степенью гепатотоксичности через 3 нед лечения уровень трансаминаз оставался стабильным (см. рис. 3).

Через 4 нед печеночные показатели восстановились до нормы еще у 5 пациентов с I степенью гепатотоксичности. Также отмечено снижение показателей АСТ и АЛТ у всех пациентов со II степенью гепатотоксичности, в среднем до 100 Ед/л, т. е. до нижней границы этой группы (см. рис. 3).

На рис. 3 наглядно представлена динамика активности аминотрансфераз на фоне лечения Гептралом®, за 100% принято число больных в каждой группе.

Таким образом, через 4 нед уровень трансаминаз восстановился до нормы у 10 из 12 пациентов с I степенью гепатотоксичности (эффективность Гептрала® – 83,3%). При II степени гепатотоксичности показатели снизились до нижнего предела нормы трансаминаз у всех больных этой группы, но не достигли уровня I степени гепатотоксичности.

Продолжение приема Гептрала® еще в течение 2 нед (до 6 нед) позволило добиться нормализации аминотрансфераз у остальных 2 пациентов с I степенью гепатотоксичности.

Для нормализации аминотрансфераз при II степени гепатотоксичности потребовалось более длительное время приема Гептрала®: у 2 пациентов – 2 мес, у 1 – 3 мес, у 3 – 4 мес (ХТ продолжалась без изменения доз).

У пациентки с III степенью гепатотоксичности, имевшей метастазы в печень, на фоне приема Гептрала® динамика снижения трансаминаз до I

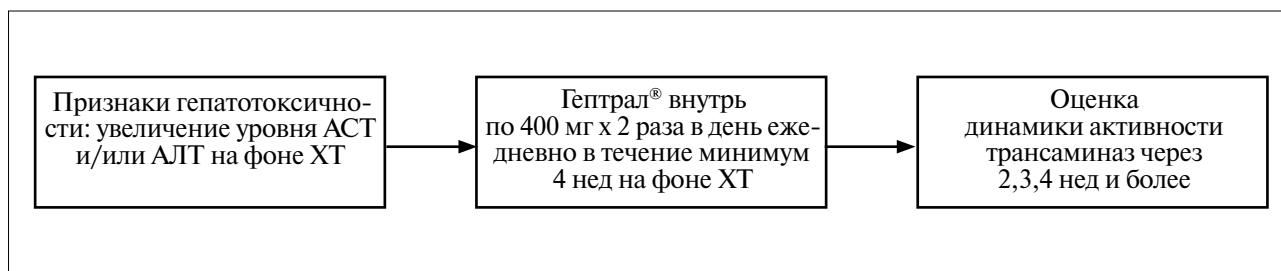


Рис. 2. Дизайн исследования

Таблица 2. Распределение больных по уровню трансаминаз АСТ, АЛТ (n=19)

Показатель	Степень гепатотоксичности		
	I (38–92,5 ЕД/л)	II (93–185 ЕД/л)	III (186–740 ЕД/л)
АСАТ число больных			
n=10:	43,3	109	—
I степень – 7 больных	46,3	148	
II степень – 3 больных	49,6	183	
	54,6		
	63,8		
	72,2		
	82,4		
	в среднем 58,8	в среднем 146,6	
АЛАТ число больных			
n=9:	44,8	120,1	193
I степень – 5 больных	54,4	153,2	
II степень – 3 больных	70	158	
III степень – 1 больной	71,5		
	82,1		
	в среднем 64,16	в среднем 143,7	
Всего (n=19)...	12 больных	6 больных	1 больной

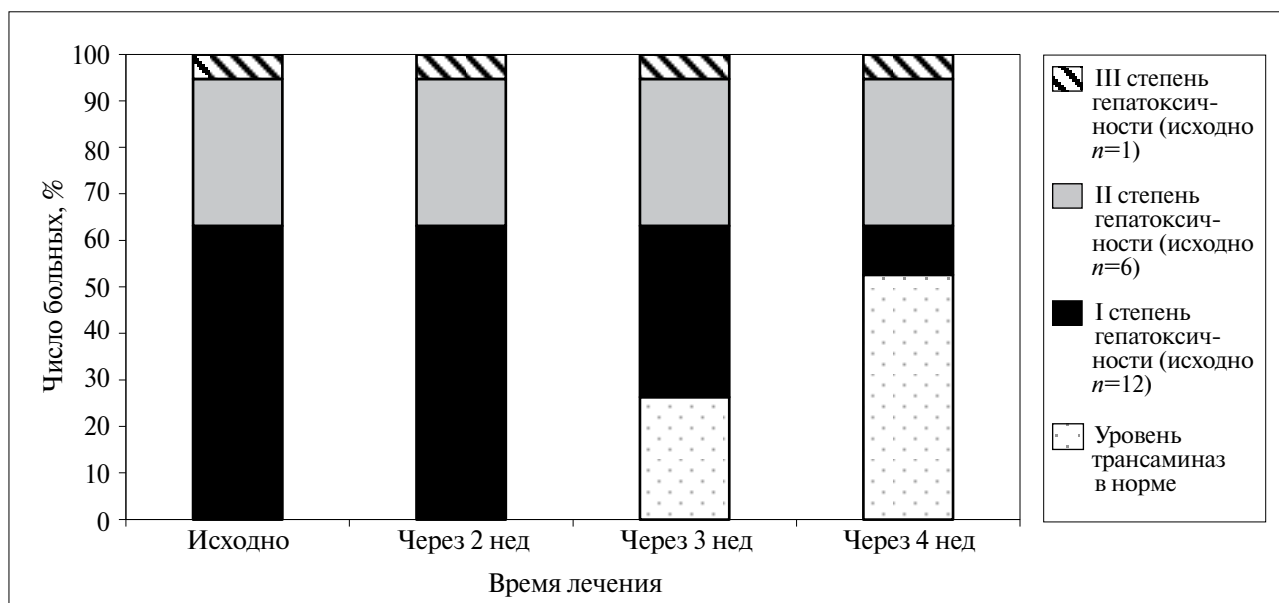


Рис. 3. Динамика снижения степени гепатотоксичности (по уровню трансаминаз) на фоне терапии Гептралом®. Уровень трансаминаз через 4 нед снизился до нижнего значения нормы у всех пациентов в группе со II степенью гепатотоксичности

степени (89 ЕД/л) была длительной, > 4 мес, все это время она продолжала принимать Гептрал®.

Прием Гептрала® в режиме по 400 мг внутрь 2 раза в день не вызывал каких-либо побочных реакций у пациентов.

Заключение

Проведенное исследование показало эффективность применения Гептрала® при лечении гепатотоксичности, обусловленной ХТ.

1. Применение Гептрала® в дозировке 400 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед у пациентов с I степенью гепатотоксичности на фоне поли-ХТ (ПХТ) позволяет полностью устранить проявления цитолиза у 83,3% пациентов без изменения схем ПХТ. Продление курса терапии еще на 2 нед обеспечивает нормализацию сывороточных трансаминаз у 100% пациентов данной группы.

2. Использование Гептрала® в дозе 400 мг 2 раза в сутки стабилизирует уровень АЛТ и АСТ у больных со II степенью гепатотоксичности, удерживая уровень трансаминаз на нижней границе в данной группе. Это позволяет пациентам получать ПХТ в полном объеме и в запланированные сроки.

3. Для нормализации сывороточных трансаминаз у пациентов со II степенью гепатотоксичности необходимо продление курса терапии Гептралом® до 2–4 мес отклонений от режима ПХТ не требуется.

4. Гептрал® при приеме внутрь по 400 мг 2 раза в день не вызывает побочных реакций и хорошо переносится больными.

Таким образом, Гептрал® может быть рекомендован в качестве сопроводительной терапии при лечении гепатотоксичности, возникшей в процессе проведения цитостатической ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

- King P.D., Perry M.C. Hepatoxicity of chemotherapy. *The Oncologist* 2001;6:162–76.
- DeLeve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:787–810.
- Dansette P.M., Bonierbale E., Minoletti C. et al. Drug-induced immunotoxicity. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998;23: 443–51.
- Kaplowitz N., Aw T.Y., Simon F.R., Stolz A. Drug-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1986; 104: 826–39.
- Ishak K.G., Zimmerman H.J. Morphologic spectrums of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24: 759–86.
- Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32: 77–88.
- Zorti D. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery* 2007; 94: 274–86.
- Paul D. King et al. Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist* 2001;6:162–76.
- O'Grady J.G. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. *J Hepatol* 1997;26: 41–6.
- Strieker B.H. Drug-induced Hepatic Injury. 2nd edn. Amsterdam: Elsevier, 1992.
- Pessayre D., Larrey D., Biour M. Drug-induced liver injury. In: Bircher J., Benhamou J.P., Mcintire N., Rizzetto M., Rodes J., editors. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 2nd edn, Vol 2, 1999, Oxford University Press, p. 1261–315.
- Hirata F., Viveros O.H., Diliberto E.J.Jr., Axelrod J. Identification and properties of two methyltransferases in conversion of phosphatidylethanolamine to phosphatidylcholine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75: 1718–21.
- Kretschmar M., Klinger W. The hepatic glutathione system influences of xenobiotics. *Exp Pathol* 1990;38:145–64.
- Cabrero C., Duce A.M., Ortiz P. et al. Specific loss of the high-molecular-weight form of S-adenosyl-L-methionine synthetase in human liver cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:1530–4.
- Cantoni G.L. The nature of the active methyl donor formed enzymically from L-methionine and adenosine triphosphate. *J Am Chem Soc* 1952;74: 2942–3.
- Dunne J.B., Davenport M., Williams R., Tredger J.M. Evidence that S-adenosylmethionine and N-acetylcysteine reduce injury from sequential cold and warm ischaemia in the isolated perfused rat liver. *Transplantation* 1994; 57: 1161–8.
- Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999;30:1081–9.
- Giudici G.A., Le Grazie C., Di Padova C. The use of ademetionine (S-AdMe) in the treatment of cholestatic liver disorders: meta-analysis of clinical trials. In: Mato JM, Lieber C, Kaplowitz N, Caballero A, editors. *Methionine Metabolism: Molecular Mechanism and Clinical Implications*. Madrid: CSIC Press, 1992; p. 67–9.
- Feliu J., Mel J.R., Camps C. et al. Raltitrexed in the treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer. An active and low toxicity regimen. *Eur J Cancer* 2002;38: 1204–11.
- Cascinu S., Graziano F., Ferrau F. et al. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study of Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD). *Ann Oncol* 2002;13: 716–20.

Еженедельный режим применения топотекана в лечении рецидивирующего рака яичников: поиск альтернатив в борьбе за качество жизни

Е.Г. Новикова¹, И.А. Корнеева¹, Е.А. Ронина¹, С.А. Щельцына¹, Е.Д. Пашанов²

¹ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; ²медицинский отдел компании «GlaxoSmithKline», Москва

Контакты: Ирина Александровна Корнеева andavakor@mail.ru

Основными целями исследования являлись определение эффективности и оценка безопасности применения топотекана (Гикамтин) при внутривенном введении в дозе 4 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии у пациенток с рецидивом рака яичников. В результате был выявлен ряд преимуществ использования топотекана у больных с данным диагнозом.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, топотекан, эффективность, качество жизни

Weekly topotecan regimen in the treatment of recurrent ovarian cancer: search for alternatives to upholding the quality of life

E.G. Novikova¹, I.A. Korneyeva¹, E.A. Ronina¹, S.A. Shchelstyna¹, E.D. Pashanov²

¹P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncological Studies, Russian Agency for Medical Technologies;

²Medical Department, GlaxoSmithKline, Moscow

The main goals of the study were to evaluate the efficacy and safety of intravenous topotecan (Hycamtin) used in a dose of 4 mg/m² on days 1, 8, and 15 of a 28-day course of therapy in patients with recurrent ovarian cancer. The study revealed a number of benefits from use of topotecan in patients with this diagnosis.

Key words: ovarian cancer, recurrence, topotecan, efficacy, quality of life

Рак яичников (РЯ) в России занимает 3-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости и является ведущей причиной смерти, превосходящей по численности другие гинекологические заболевания. В 2008 г. по данным Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии зарегистрирована 12 761 пациентка с впервые выявленным диагнозом РЯ. Прирост заболеваемости в период с 1998 по 2008 г. составил 13,63%. В структуре смертности женского населения от гинекологического рака наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования яичников (5,7%), тела матки (4,8%) и шейки матки (4,6%). Существенна роль РЯ и рака шейки матки как причины смерти женщин в возрасте моложе 30 лет (3,3 и 8,4% соответственно) [1].

В лечении этой патологии большое значение имеет комбинация хирургического и химиотерапевтического (ХТ) подходов. Накопленный большой ретроспективный опыт показал, что выполнение оперативного вмешательства в оптимальном и субоптимальном объемах (резидуальная опухоль

диаметром <1 см) ассоциировано с улучшением выживаемости [2].

Использование комбинации таксанов и платиновых производных в 1-й линии ХТ привело к увеличению частоты получения ответа на лечение, а также к пролонгации безрецидивной и общей выживаемости. Но, несмотря на эффективность 1-й линии терапии, в течение первых 2 лет у большинства больных развивается рецидив заболевания. В зависимости от времени его констатации различают платиночувствительные, потенциально (частично) платиночувствительные, платинорезистентные и рефрактерные формы заболевания (табл. 1).

При этом частота ответа на последующее лечение находится в прямой зависимости от длительности безрецидивного интервала (treatment-free interval – TFI), ответа на платиносодержащую инициальную терапию, продолжительности бесплатинового интервала (platinum-free interval – PFI).

При развитии рецидива опухоль чаще всего резистентна к использованным ранее цитостатикам, поэтому для достижения объективного ответа должны использоваться моноагенты или комби-

Таблица 1. Виды рецидивов РЯ и сроки их развития

Вид рецидива	Срок возникновения рецидива с момента окончания лечения препаратами платины, мес
Платиночувствительный	≥12
Потенциально (частично) платиночувствительный	6–12
Платинорезистентный	<6
Платинорефрактерный	Прогрессирование на фоне лечения 1-й линии

нации с учетом различных механизмов действия. Последовательность в выборе режима может оказать непосредственное влияние на эффективность и безопасность дальнейшей терапии [3].

Большое число исследований новых препаратов и их комбинаций направлено на поиск режимов, которые позволят пролонгировать ремиссию или стабилизацию процесса, снизить имеющуюся токсичность без ухудшения качества жизни больных.

Мультивариантный анализ результатов лечения рецидивов у 92 пациенток с предыдущим платиновым режимом, включенных в 5 исследований II фазы, продемонстрировал в 10% случаев ответ на лечение при TFI <6 мес, 29% — от 6 до 12 мес и 84% — >12 мес [4].

Е. Pujade-Lauraine и соавт. [5] в процессе изучения результатов терапии, проведенной у 583 больных с распространенными стадиями РЯ, установили, что независимыми предикторными и ключевыми факторами при лечении рецидивов являются показатели TFI и ответ на терапию 1-й линии или предыдущее лечение. Уровень ответа у пациенток со стабилизацией заболевания и TFI <12 мес колебался от 24 до 35%, >12 мес — от 52 до 62%.

При проведении ретроспективного анализа историй болезни 178 женщин с рецидивами РЯ выявлено, что высокие цифры ответа на лечение (55–75%) отмечены в тех случаях, когда PFI составлял от 12 до 17 мес, а для промежутка длительностью <12 мес данный показатель составил 33% [6].

В 1991 г. М. Magrnan и соавт. [6] были опубликованы результаты ответа, полученного при осуществлении платиновой реиндукции у пациенток с рецидивами распространенного РЯ. Уровни ответа составили 27 и 17% для группы больных с PFI <12 мес, 33 и 27% — 12–24 мес и 59 и 57% — в случае возврата к платиносодержащей терапии через 24 мес.

Таким образом, на основании накопленных данных можно сделать вывод о том, что в последние годы

наметилась тенденция к изменению традиционной парадигмы лечения развития рецидива РЯ после 1-й линии терапии. Все пациентки были разделены на 2 большие группы: платиночувствительные — с развитием рецидива в течение >6 мес после проведения 1-й линии терапии и платинорезистентные — с интервалом длительностью <6 мес. При достаточно большом числе цитостатиков, используемых при платинорезистентных формах, эффективность терапии оставалась желать лучшего (табл. 2).

Таблица 2. Оценка эффективности применения цитостатиков у больных с рецидивом РЯ

Цитостатик	Число больных	Ответ, %
Пегилированный липосомальный доксорубин	428	18
Топотекан	882	17
Паклитаксел	1580	22
Пероральный этопозид	234	31
Гемцитабин	181	18
Гексаметилмеламин	235	18
Оксалиплатин	118	23
Винорельбин	71	23

Для лечения платиночувствительного рецидива в настоящее время рекомендовано использование следующих схем:

- карбоплатин в качестве моноагента;
- карбоплатин + гемцитабин;
- карбоплатин + паклитаксел;
- карбоплатин + доцетаксел;
- карбоплатин + пегилированный липосомальный доксорубин.

Основные принципы лечения платинорезистентных форм включают:

- применение цитостатиков, активных в отношении резистентного заболевания;
- проведение монотерапии;
- лечение до прогрессирования или возникновения неприемлемой токсичности;
- использование препаратов с паллиативной целью для осуществления контроля симптомов болезни;
- отличие профиля токсичности применяемого режима от токсичности предыдущих режимов.

Таким образом, основной задачей терапии резистентных форм болезни является пролонгация бесплатинового интервала с целью последующего осуществления платиновой реиндукции (рис. 1).

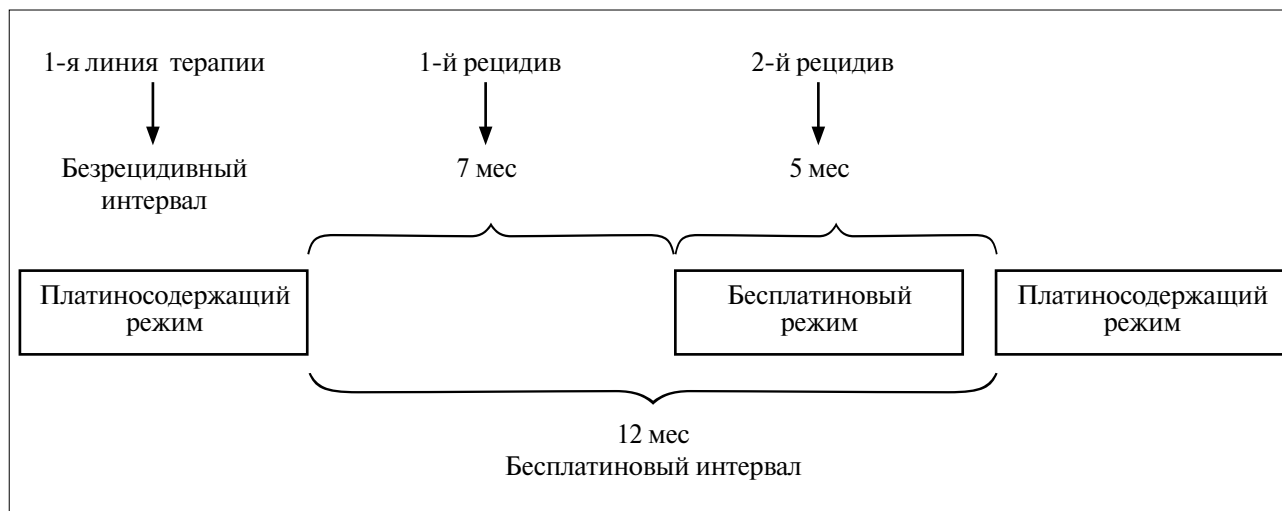


Рис. 1. Пролонгация бесплатинового интервала

Среди большого числа препаратов, применяющихся в качестве 2-й линии терапии резистентного РЯ, в настоящее время активно изучают пегилированный липосомальный доксорубин (12–26% исследований), пероральный этопозид (27%), винорельбин (15–30%), гемцитабин (13–22%), доцетаксел (24–36%) и топотекан (12–19%). Следует отметить, что топотекан позиционируется не только как ингибитор топоизомеразы I, но и как препарат, дополнительно оказывающий антиангиогенное действие за счет ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток [7, 8]. В исследовании A.N. Gordon и соавт. [9] частота достижения объективного ответа на терапию составила 17% (4,7 – полный и 12,3 – частичный ответ опухоли на лечение) для всех 235 пациенток при медиане без прогрессирования равной 17 нед и общей выживаемости – 56,7 нед. Для группы платиночувствительного РЯ эти показатели равнялись 9 и 19,8% соответственно. Длительность времени до прогрессирования составила 23,3, общая выживаемость – 71,1 нед. В платинорезистентной группе пациенток стабилизация заболевания была достигнута в 42,7% случаев, полный и частичный ответы – в 6,5%. Продолжительность времени до прогрессирования составила 13,6, общая выживаемость – 41,3 нед. В том же исследовании был отмечен высокий уровень гематологической токсичности (развитие нейтропении III–IV степени зафиксировано у 77% больных, лейкопении III–IV степени – у 50%, тромбоцитопении и анемии III–IV степени – у 34 и 28% соответственно). Значительные затраты во время проведения лечения, по-видимому, были связаны с проведением поддерживающей терапии, включавшей использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, эритропоэтинов, переливание эритроцитарной и тромбоцитарной массы, свежезамороженной плазмы. Следовательно, целесообразно проведение дальнейших исследований

по изучению альтернативных режимов и доз введения цитостатиков для снижения уровня токсичности без потери качества лечения.

На экспериментальных моделях опухоли толстой кишки в преclinical исследованиях выявлено, что фармакокинетика классического и еженедельного режимов была равноценной, а эффективность – дозозависимой [10]. Предпосылками к изучению применения топотекана в еженедельном режиме послужили данные о том, что уровни внутриклеточной топоизомеразы I после воздействия топотекана возвращались к исходным показателям через 7 дней [11].

Опубликованные в 2007 г. T. Safra и соавт. [3] результаты лечения 63 пациенток по еженедельной схеме вызвали большой интерес в связи с почти 10-кратным снижением уровня гематологической токсичности (нейтропения III–IV степени имела место в 7,9% случаев, тромбоцитопения III степени – в 4,8%, IV степени – 0). При этом общий ответ на лечение составил 23,8% (включены платинорезистентные и платиночувствительные формы), медиана времени до прогрессирования – 6,2, общей выживаемости – 22,3 нед [3].

Изучение новых схем, используемых в лечении рецидивирующего РЯ, позволит удлинить бесплатиновый интервал с последующей возможностью осуществления платиновой реиндукции, уменьшить проявления кумулятивной нефро- и нейротоксичности после терапии платиновыми производными, повысить эффективность терапии платиной в последующих периодах лечения этого хронического заболевания.

Основными целями исследования, проведенного в отделении гинекологии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, были определение эффективности и оценка безопасности применения топотекана (Гикамтин) при внутривенном его введении в дозе 4 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 36 больных с рецидивами или продолженным ростом РЯ, оценка проведена у 33 пациенток. Медиана возраста – 53,8 года. WHO-статус (WHO – World Health Organization): медиана – 1 (от 0 до 1). У большинства (91%) больных диагностированы III–IV стадии болезни. В 89% случаев имел место серозный гистотип опухоли, 11% были представлены смешанными (серозные с элементами светлоклеточных) опухолями.

В качестве 2-й линии терапии топотекан использовался у 46% больных, 3-й и 4-й – у 31 и 17% соответственно. У 2 (6%) пациенток топотекан применяли в 5-й и 8-й линиях лечения. Таким образом, более чем у половины больных до начала терапии топотеканом в анамнезе отмечалось ≥ 2 линий предшествующей терапии.

Платинорезистентные формы составили 39,4% случаев, платиночувствительные – 60,6% (рис. 2).

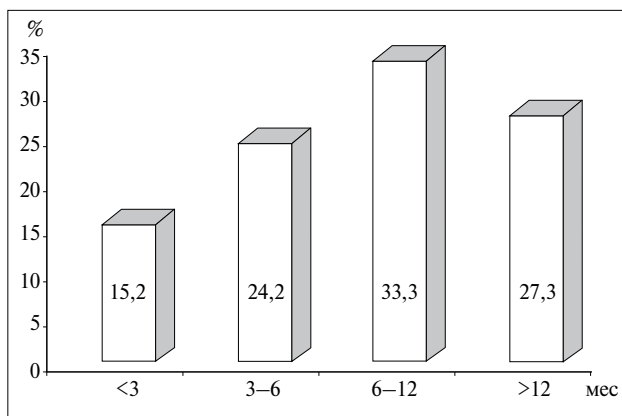


Рис. 2. FFI после окончания первичного лечения

У большинства (94,4%) пациенток рецидивы характеризовались клиническими и радиологическими признаками и только у 2 (5,6%) больных из платиночувствительной группы было оцененное заболевание (маркерный рецидив).

Таблица 3. Эффективность изучаемого режима

Ответ	Число больных, n=33 (%)	Платино-резистентный рецидив FFI, мес		
		<6 (n=13)	6–12 (n=11)	>12 (n=9)
Общий	7 (21,2)	2 (15,4)	2 (18,2)	3 (33,3)
Полный	6 (18,2)	1 (7,7)	2 (18,2)	3 (33,3)
Частичный	1 (3)	1 (7,7)	–	–
Стабилизация	3 (9,1)	2 (15,4)	1 (9,1)	–
Гексаметилмеламин	23 (69,7)	9 (69,2)	8 (72,7)	6 (66,7)
Длительность				
Медиана, нед	10,7	4,5	4,7	28,3

Распределение пациенток по уровню опухолевого маркера СА 125 перед началом терапии топотеканом представлено на рис. 3.

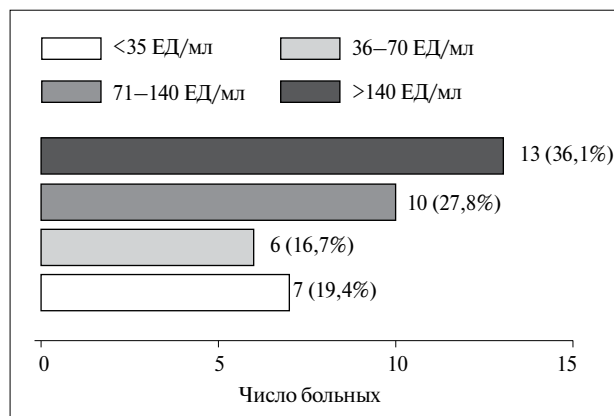


Рис. 3. Распределение больных по уровню СА 125 перед применением топотекана (Гикамтин®)

С учетом полученных данных установлено, что у 80,6% больных, включенных в исследование, уровень маркера до начала терапии топотеканом превышал 35 ЕД/мл.

Медиана FFI перед включением пациенток в исследование составила для платинорезистентной группы (первый безрецидивный интервал <6 мес) 3,5 мес, для потенциально платиночувствительной (6–12 мес) – 6,5 мес, для платиночувствительной (>12 мес) – 5 мес. В группе с FFI >12 мес результат оказался хуже, поскольку топотекан был использован в качестве 3, 4 и 8-й линий ХТ.

У 33 оцененных пациенток было проведено 149 курсов, медиана – 4 (от 2 до 6) курса.

Общий ответ (сумма полного и частичного ответов) для всей исследуемой группы больных был достигнут в 21,2% (7 из 33) случаев, в то время как для платинорезистентных – в 15,4% (2 из 13), для потенциально платиночувствительных (6–12 мес) – в 18,2% (2 из 11), для чувствительных (>12 мес) – в 33,3% (3 из 9). Распределение пациенток по уровню ответа на проведенное лечение представлено в табл. 3.

При анализе медианы длительности времени до прогрессирования были зарегистрированы практически одинаковые показатели в группах платинорезистентного и потенциально платиночувствительного РЯ – 4,5 и 4,7 нед соответственно. В то же время для группы больных с первым безрецидивным интервалом равным >12 мес этот показатель составил 28,3 нед. Полученные данные еще раз доказывают то, что прогноз заболевания, а также эффективность последующих линий терапии находятся в прямой зависимости от продолжительности первого безрецидивного интервала.

В отличие от классической 5-дневной схемы использования топотекана еженедельный режим отличается хорошей переносимостью, отсутствием проявлений кумулятивной токсичности. Развитие нейтропении III–IV степени зафиксировано у 3 (8,4%) пациенток, тромбоцитопении III–IV степени – у 2 (5,6%). Признаков клинически значимой негематологической токсичности не отмечено (табл. 4).

Таблица 4. Токсичность еженедельного режима применения топотекана

Токсичность	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Гематологическая:				
анемия	22,2	8,3	–	–
тромбоцитопения	13,8	5,6	2,8	2,8
нейтропения	25	16,7	5,6	2,8
Негематологическая:				
тошнота/рвота	19,4	5	–	–
диарея	8,3	–	–	–
стоматит	5,6	–	–	–
слабость	13,8	5,6	–	–
почечная	–	2,8	–	–
печеночная	2,8	–	5,6	23

Примечание. Представлено число больных в процентах.

Предварительный анализ безопасности и токсичности данного режима введения топотекана показал отсутствие влияния на качество жизни, удобство введения, возможность использования в амбулаторных условиях.

При оценке кумулятивной выживаемости с момента начала терапии топотеканом медиана выживаемости больных исследуемой группы составила 18 мес (рис. 4).

При анализе кумулятивной выживаемости от начала первичного комбинированного лечения медиана составила 65 мес (рис. 5), что свидетельствует о целесообразности выбора терапевтической тактики в отношении достаточно тяжелого контингента больных с рас-

пространенными стадиями процесса и прогностически неблагоприятными факторами.

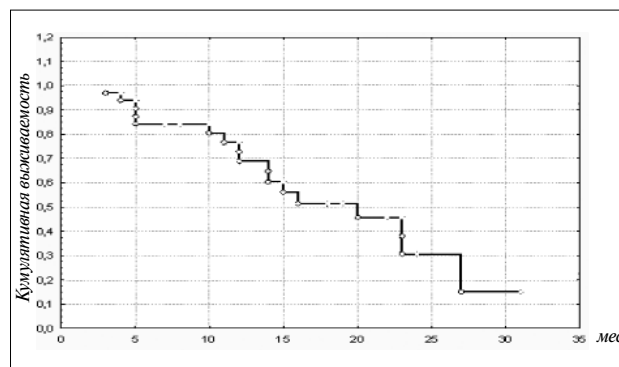


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость от начала терапии топотеканом

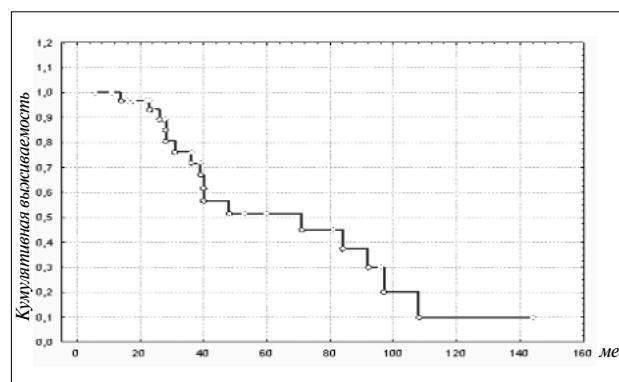


Рис. 5. Кумулятивная выживаемость от начала первичного комбинированного лечения (медиана)

Выводы

При проведении данного исследования отмечены следующие преимущества еженедельного режима введения топотекана:

- возможность удлинения интервала без использования платиновых производных с последующим осуществлением платиновой реиндукции;
- равноценная эффективность применения еженедельной и классической схем;
- увеличение общей выживаемости;
- минимизация проявлений токсичности, вызванных проведением терапии;
- отсутствие необходимости в применении дорогостоящей сопроводительной терапии;
- возможность проведения терапии в амбулаторных условиях;
- поддержание качества жизни;
- отсутствие дженериков и использование только оригинального препарата, что делает сопоставимыми результаты исследований, полученных в разных клиниках и странах.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010; с. 130–1.
2. Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374 (9698):1371–82.
3. Safra T., Menczer J., Bernstein R., Shpigel S. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105:205–10.
4. Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. Epithelial ovarian cancer. In: Principles and practice of gynecologic oncology. Ozols RF, Rubin S.C., Thomas G. eds. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005; p. 919–22.
5. Pujade-Lauraine E., Paraiso D., Cure H. Predicting the effectiveness of chemotherapy (CX) in patients with recurrent ovarian cancer (ROC): a GINECO study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:abstr 829.
6. Marcman M., Marcman J., Webster K. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol* 2004;22:3120–5.
7. Hertzberg R.P., Caranfa M.J., Hecht S.M. On mechanism of topoisomerase I inhibition by camptotecine: evidence for binding to an enzyme-DNA complex. *Biochemistry* 1989;28:4629–38.
8. Clements M.K., Jones C.B., Cumming M., Daoud S.S. Antiangiogenic potential of camptotecine and topotecan. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44:411–6.
9. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19:3312–22.
10. Marcman M., Hall J. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2365–9.
11. Bence A., Mattingly C. Evaluation of topotecan cytotoxicity and topoisomerase I levels in non-small cell lung cancer cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002; 43:247; abstr 1227.

Эффективная терапия рецидивирующего рака яичников



Я ХОЧУ ЖИТЬ!!!

Краткая инструкция по применению препарата ГИКАМТИН®

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:
Противоопухолевое средство. Ингибитор топоизомеразы-1
КОД АТХ: L01XX17

ФАРМАКОДИНАМИКА: Противоопухолевое действие топотекана обусловлено ингибированием топоизомеразы-1, фермента, непосредственно участвующего в репликации ДНК (топоизомеразы-1 ослабляет торсионное напряжение, возникающее впереди перемещающегося репликационного разветвления). Топотекан ингибирует топоизомеразу-1, стабилизируя ковалентный комплекс фермента и спирально-расщепленной ДНК, который является промежуточным звеном каталитического механизма. Клеточные последствия ингибирования топотеканом топоизомеразы-1 заключаются в индукции разрывов односпиральной ДНК.

ПОКАЗАНИЯ: Рак яичников. Мелкоклеточный рак легкого. Рецидивирующий или персистирующий рак шейки матки, не поддающийся хирургическому лечению и/или лучевой терапии (стадия IVB), в составе комбинированной терапии с цисплатином.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к топотекану или другим компонентам, входящим в состав препарата. Выраженное угнетение функции костного мозга (количество нейтрофилов <1500/мкл, количество тромбоцитов <100000/мкл). Беременность и период лактации. Детский возраст (отсутствие достаточного опыта).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Топотекан должен назначаться врачом, имеющим опыт работы с цитотоксическими препаратами.

Топотекан не рекомендуется применять в качестве единственного препарата для первой линии терапии. Гематологическая токсичность топотекана зависит от его дозы, необходимо регулярно проводить развернутые анализы крови с определением уровня гемоглобина, гематокрита, подсчетом количества лейкоцитов и тромбоцитов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: Возможно усиление миелосупрессии при комбинированном применении топотекана с другими цитотоксическими веществами, что требует снижения его дозы.

При комбинировании препаратов платины с пятидневной схемой введения топотекана характер взаимодействия топотекана с препаратами платины зависит от того, назначают препараты платины в 1-й или в 5-й день применения топотекана, в связи с чем необходима коррекция дозировки топотекана в соответствии с одной из приведенных ниже схем:

- цисплатин в 1-й день в дозе 50 мг/м² и топотекан в дозе 0,75 мг/м² с 1-го по 5-й день;
- цисплатин в 5-й день в дозе 50 мг/м² и топотекан в дозе 1,25 мг/м² с 1-го по 5-й день;
- карбоплатин в 1-й день: АUC 5 (формула Калверта), топотекан в дозе 0,5 мг/м² с 1-го по 5-й день;
- карбоплатин в 5-й день: АUC 5 (формула Калверта), топотекан в дозе 1,0 мг/м² с 1-го по 5-й день;

Топотекан не ингибирует ферменты, входящие в систему человеческого цитохромов P450, поэтому сочетание с ондансетроном, гранисетроном, морфином или кортикостероидами не оказывает существенного влияния на фармакокинетику топотекана.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Перед назначением курса терапии Гикамтином количество нейтрофилов должно быть >1500/мкл, тромбоцитов — >100000/мкл, уровень гемоглобина — >9 г/дл.

Мелкоклеточный рак легкого. Рак яичников. По 1,5 мг/м² ежедневно в течение 5 последовательных дней с интервалом 3 недели перед началом каждого курса. Рекомендуется провести минимум 4 курса терапии, поскольку у пациентов с раком яичника среднее время наступления эффекта составляет 8–11,7 неделя, а у пациентов с мелкоклеточным раком легкого — 6,1 неделя.

Рак шейки матки. По 0,75 мг/м² в 1-й, 2-й и 3-й дни. В 1-й день терапии перед введением Гикамтина проводится инфузия цисплатина в дозе 50 мг/м². Эта схема повторяется каждый 21 день, всего 6 курсов. При появлении признаков прогрессирования заболевания Гикамтин следует отменить.

Повторные курсы Гикамтина можно проводить только при следующих показателях: нейтрофилов — >1000/мкл при мелкоклеточном раке легкого или раке яичников и >15000/мкл при раке шейки матки, тромбоциты — >100000/мкл, гемоглобин — >9 г/дл. При выраженной нейтропении (<500/мкл) в течение 7 дней или более или фебрильной нейтропении или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении следует снизить дозу препарата при мелкоклеточном раке легкого или раке яичников до 1,25 мг/м² в день или при необходимости до 1,0 мг/м² в день, при раке шейки матки — до 0,6 мг/м² либо в последующих курсах назначать профилактически гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), начиная с 6-го дня курса при мелкоклеточном раке легкого или раке яичников и с 4-го дня при раке шейки матки (после завершения терапии топотеканом). Если нейтропения не устраняется после назначения G-CSF, дозы топотекана должны быть уменьшены.

Дозы должны быть аналогичным образом уменьшены, если количество тромбоцитов снизилось до уровня <25000/мкл при мелкоклеточном раке легкого и <100000/мкл при раке шейки матки. При мелкоклеточном раке легкого и раке яичников топотекан отменяется, если из-за побочных эффектов требуется снижение дозы ниже 1,0 мг/м².

Дозы у пациентов с нарушением функции почек:

Моноterapia: Для пациентов с клиренсом креатинина 40 мл/мин коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуемая доза для пациентов с клиренсом креатинина от 20 до 39 мл/мин составляет 0,75 мг/м² в день. Рекомендации по режиму дозирования у пациентов со сниженным клиренсом креатинина 20 мл/мин отсутствуют из-за недостаточного количества данных. Комбинированная терапия: Начинать терапию Гикамтином в комбинации с цисплатином при раке шейки матки рекомендуется только при концентрации креатинина не

выше 1,5 мг/дл. Если во время терапии уровень креатинина превысит 1,5 мг/дл, следует выполнять рекомендации инструкции по применению цисплатина по уменьшению его дозы/отмене. В случае отмены цисплатина нет достаточного количества данных, касающихся продолжения монотерапии Гикамтином у больных раком шейки матки. Дозы у пациентов с нарушениями функции печени:

Для пациентов с нарушениями функции печени (билирубин плазмы от 15 до 100 мг/л) коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Органы кроветворения: В ходе исследований по определению терапевтической дозы Гикамтина была установлена зависимость от дозы предсказуемая и обратимая гематологическая токсичность без признаков кумуляции. При проведении длительной терапии не было различий в частоте встречаемости гематологической токсичности в течение первых 6 курсов лечения по сравнению с последующими. Наиболее типичными формами гематологической токсичности в клинических исследованиях были следующие: очень часто — нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия; часто — панцитопения; редко — выраженные кровотечения, обусловленные нейтропенией.

Негематологические нежелательные явления: часто — реакции гиперчувствительности, включая сыпь; очень часто — диарея, тошнота, рвота, боли в животе, запор, стоматит, анорексия; часто — гипербилирубинемия; очень часто — алопеция; очень часто — повышение температуры тела, утомляемость, астения, вторичные инфекции; часто — слабость, сепсис; очень редко — эхиноз, кровоизлияния.

ПЕРЕДОЗИРОВКА: Симптомы: нарастающее угнетение функции костного мозга и стоматит. Лечение: антидот при передозировке топотекана неизвестен. Лечение симптоматическое.

ФОРМА ВЫПУСКА: Активный ингредиент: каждый флакон содержит 4 мг топотекана гидрохлорида (в пересчете на топотекан). Вспомогательные вещества: винная кислота, маннитол, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид. В упаковке по 1 или по 5 флаконов.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА: Лиофилизат разводится в 4 мл стерильной воды для инъекций до концентрации 1 мг/мл. Полученный раствор необходимо разбавить 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций или 5% раствором декстрозы и довести окончательную концентрацию топотекана до 25–50 мкг/мл. Приготовленный раствор сохраняет стабильность в течение 24 часов при температуре 5–30°C.

ГИКАМТИН®
(топотекана гидрохлорид)

Ипохондрическое развитие по типу паранойи борьбы у пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы

С.В. Иванов¹, М.А. Самушия¹, В.В. Кузнецов², В.А. Горбунова², В.П. Козаченко²,
В.В. Баринов², Е.А. Мустафина²

¹Научный центр психического здоровья РАМН; ²ГУ РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Марина Антиповна Самушия Sma-psychiatry@mail.ru

Представлена характеристика паранойяльного ипохондрического развития, сопоставимого с паранойей борьбы, у больных с длительностью катмнеза злокачественного новообразования (ЗН) на момент обследования >5 лет. Выборку исследования составили 8 пациенток (средний возраст 55,7 ± 7,02 года), находящиеся на амбулаторном или стационарном лечении с диагнозом ЗН органов репродуктивной системы. Исследование проводилось с использованием клинко-катамнестического метода. Психопатологические расстройства описанных случаев паранойи борьбы связаны с развитием сутяжной патологической активности, направленной на получение неадекватного соматическому состоянию объема медицинской помощи, у больных с ЗН.

Описанный вариант развития паранойяльных расстройств позволяет квалифицировать их в рамках вызванной онкологическим заболеванием динамики расстройств личности с формированием и последующим усилением психопатологических проявлений преимущественно гипопараноического типа. Конституциональные предикторы ипохондрического развития по типу паранойи борьбы, к которым относят не только определенные типы расстройств личности (параноические — 50% случаев, шизоидные — экспансивный полюс — 12,5%, истерические — 37,5%, сенситивные — 12,5%), но и обнаруживаемые в их структуре акцентуации (акцентуация по типу сегментарной деперсонализации), в отношении которых изученные реакции выступают как продолжение (но в патологически преобразованном виде) конституциональных свойств.

Ключевые слова: ипохондрическое развитие, паранойя борьбы, расстройства личности, онкология, катамнез

Hypochondriacal development via expansive paranoia-type in patients with reproductive organ malignancies

S.V. Ivanov¹, M.A. Samushia¹, V.V. Kuznetsov², V.A. Gorbunova², V.P. Kozachenko², V.V. Barinov², E.A. Mustafina²

¹Research Center of Mental Health, Russian Academy of Medical Sciences;

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

The paper characterizes paranoid hypochondriacal development, that is comparable with expansive paranoia, in patients with a >5-year history of malignancies at examination. A study sample comprised 8 treated out- and inpatients (mean age 55.7 ± 7.02 years) diagnosed as having reproductive organ malignancies. Their examination was made by the clinical catamnestic technique. Psychopathological disorders in the described cases of expansive paranoia are associated with the development of abnormal querulant activity that is aimed at having the medical care volume inadequate to the somatic status of patients with malignancies.

The described variant of development of paranoid disorders enables their determination within the framework of cancer-induced changes in personality disorders with the formation and further reinforcement of the psychopathological manifestations of mainly the hypoparanoia type. The constitutional predictors of hypochondriacal development via expansive paranoia type, which include not only certain types of personality disorders (paranoic, 50%; schizoid—expansive pole, 12.5%; icteric, 37.5%; sensitive, 12.5%), but also accentuations (segmental depersonalization accentuation) against which the study reactions manifest themselves as a continuation of but abnormally transformed constitutional properties.

Key words: hypochondriacal development, expansive paranoia, personality disorders, oncology, follow-up

Введение

Возрастающая частота злокачественных новообразований (ЗН) и значительное омоложение данного контингента больных приводят к увеличению числа пациентов с психопатологическими расстройствами, как нозогенными (психогенны-

ми), так и соматогенными [1, 2], проявляющимися на фоне онкологического заболевания.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме психических нарушений у онкологических пациентов, спектр изучаемых психопатологических состояний, как правило,

ограничивается расстройствами, формирующимися в период диагностики и на этапах пред- и раннего послеоперационного лечения злокачественных опухолей [3, 4]. В то же время сведения о динамике психических расстройств в процессе течения и терапии онкологического заболевания крайне ограничены, а опубликованные результаты немногочисленных длительных катамнестических исследований неоднозначны.

По данным датских исследователей [5], принявших катамнестическое наблюдение (длительность катамнеза >3 лет) за 3710 пациентами взрослого и детского возраста, страдающими различными формами ЗН, число госпитализаций в психиатрические стационары только среди больных с опухолями центральной нервной системы (ЦНС), у которых регистрировали частые случаи соматогенных психозов и психосоматических расстройств, было значимо выше, чем в контрольной группе (без сопутствующей онкологической патологии). В то же время у больных с опухолями других локализаций не обнаружено значимых различий в частоте случаев госпитализаций в психиатрические отделения по сравнению с контрольной группой.

В ретроспективном исследовании частоты встречаемости большого депрессивного расстройства (БДР) в течение всей жизни у 450 оставшихся в живых пациентов со злокачественными опухолями, диагностированными в детском или подростковом возрасте, установлены незначительные отличия ее от распространенности БДР среди 587 родственников этих больных или среди общей численности населения [6].

Несмотря на достаточно большое число выборов с так называемыми негативными результатами (т.е. отрицающими какие либо изменения психического статуса пациентов на протяжении динамики онкологического заболевания), выявлены отчетливые методологические ограничения. В первую очередь следует отметить ориентированность оценок на достаточно тяжелую психическую патологию, которая становится причиной госпитализации в психиатрический стационар [5] или реализуется только в рамках БДР [6].

В то же время, как следует из большинства современных публикаций, формирующиеся на диагностическом и начальном лечебном этапах онкологического заболевания психические расстройства претерпевают определенную динамику по мере изменения клинической и социальной ситуации в зависимости от прогрессивности злокачественного процесса и/или успешности его лечения [7, 8].

Так, по данным 6-летнего катамнестического наблюдения за онкологическими больными, выполненного L. Grassi и G. Rosti [7] в психологиче-

ских традициях, по мере течения онкологического заболевания у пациентов нарастают признаки психологического дистресса, выражающиеся преобладанием экстернального локус-контроля, снижением социальной адаптации и усугублением неадаптивных видов копинг-стратегий поведения.

Признаки неблагоприятной динамики психических расстройств также отражены в работе S.J. Erickson и H. Steiner [8]. Авторами установлен высокий уровень соматизации и симптомов посттравматического стрессового расстройства, персистирующих на протяжении более чем 5-летнего периода ремиссии онкологического заболевания.

Таким образом, доступные на сегодня данные позволяют с высокой долей вероятности предполагать формирование стойких личностных аномалий с тенденцией к патологическим формам реагирования и дезадаптивному поведению, что наряду с недостаточной изученностью определяет актуальность дальнейших катамнестических исследований патохарактерологических явлений, проявляющихся на фоне онкологического заболевания.

Настоящая публикация содержит характеристику ипохондрического расстройства, сопоставимого с паранойей борьбы [9]. В доступной литературе встречаются лишь единичные указания на сравнимые по своим клиническим характеристикам расстройства личности. В работе М.Р. Шафигуллина [10] представлены клинические характеристики паранойяльных нозогенных реакций (ПНР) у больных с ЗН желудка. Во всех случаях клиническая картина ПНР ограничивалась рамками сверхценных образований и не достигала уровня паранойяльного бреда. Спектр ПНР был представлен реакциями по типу паранойи желания и эквитных. В нескольких психологических работах дана квалификация сопоставимых психопатологических расстройств в рамках стратегии поведения у онкологических пациентов с преобладанием в личностном профиле паранойяльных черт [11, 12]. Так, в работе С.В. Аверьяновой [11] описаны случаи агрессивно-протестной модели поведения у пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ). Представленные автором случаи демонстрируют превалирование стенических стратегий совладания с болезнью, уверенности в собственных силах, настойчивости, направленной на достижение лучшего результата лечения, и диагностического поиска возможных проявлений болезни.

Среди других исследований, посвященных паранойяльным явлениям, встречающимся в общей медицинской практике, необходимо отметить работы R.Tölle [13–15]. В своих статьях («Бредообразование при органических поражениях головного мозга» [13], «Паранойя у соматических боль-

ных» [14], «Соматопсихические аспекты паранойи» [15]) автор дает клиническую характеристику параноических реактивных состояний, ассоциированных с различными соматическими страданиями (телесными повреждениями). Среди последних – врожденные дефекты костно-мышечного аппарата (заячья губа, хондродистрофическая карликовость) и неврологическая патология (парез как осложнение полиомиелита, прогрессирующая мышечная дистрофия), состояния после ампутации конечностей. В формировании рассматриваемых паранойяльных расстройств задействована, по мнению автора, конституциональная предрасположенность – чувствительная структура личности. При этом последняя выступает не только как почва для возникновения реакции, но и как структура, подвергающаяся трансформации (развитию) под воздействием телесного повреждения с выявлением чувствительной сверхчувствительности в межличностных отношениях, ипохондрических опасений и кризиса самооценки, проявляющихся в форме параноических идей (отношения или ущерба).

В исследованиях А. Pick [16] сообщается о случаях нарастания подозрительности вплоть до развития ПНР в условиях соматического заболевания с полной редукцией психопатологических симптомов при улучшении физического состояния. При этом автор высказывает предположение о том, что нарушения соматической сферы посредством воздействия на ЦНС вызывают манифестации подобных расстройств по механизму соматогенной вредности. Сходной точки зрения придерживается и К. Kleist [17]. В своей работе «Инволюционная паранойя» он подчеркивает, что различные соматические расстройства, ослабляющие нервную систему, создают предпосылки для манифестации бредовых расстройств, часть из которых по своим клиническим проявлениям соответствует паранойяльным реакциям. G. Jenil-Perrin [18] описывает 1 наблюдение небредовой ипохондрической паранойи, сопоставимой с ПНР и проявляющейся патологическим стремлением к самолечению. Д.Д. Столбов [19] рассматривает бредовые состояния, сопоставимые с психогенными параноидами, у пациентов с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В работе Н.Н. Зотиной [20] приводится анализ бредообразования с выявлением патологических идей (ипохондрических, отношения, персекуторных, сутяжных) при онкологических заболеваниях, туберкулезе почек, пороке сердца, гастрите, холецистите, гинекологических заболеваниях, пернициозной анемии. Одна из наиболее полных систематик ПНР в общей медицине представлена в публикации Д.Э. Выборных [21], основанной на результатах обследова-

ния больных соматического стационара. Среди наиболее часто встречающихся автор отмечает ПНР с идеями реформирования, рационализации лечебного процесса и сутяжные реакции, в ряду менее распространенных состояний выступают нозогении, протекающие с бредом изобретательства новых видов лечения или умышленного преувеличения тяжести соматического заболевания.

В ряде исследований формирование реактивных состояний связывается непосредственно с конституциональными особенностями, свойственными паранойяльным психопатам. Так, К.Ф. Канарейкин и соавт. [22] указывают на тот факт, что у паранойяльных психопатов на фоне соматических заболеваний нередко возникают сверхценные идеи, фабула которых отражает их стремление модернизировать ход лечебного процесса. Манифестация подобных нарушений, по мнению авторов, связана с характерным для параноического склада личности своеобразием, ригидностью мышления, односторонностью аффективности, эгоцентризмом и т.п.

В исследованиях состояний, сопоставимых с ПНР, датируемых преимущественно концом 80-х – началом 90-х годов [23–31], среди психопатологических факторов, способствующих манифестации подобных расстройств, выделяют психические заболевания, обуславливающие деформацию структуры личности с формированием чрезмерной чувствительности (реактивная лабильность) или, напротив, устойчивости («упругости») по отношению к угрозе телесному благополучию. Так, наряду с психопатоподобными (акцентуация черт тревожной мнительности, невротизма, ригидности, конформности, эксцентричности и других характерологических радикалов) и эмоциональными (эмоциональное уплощение) изменениями авторы учитывают наличие у пациентов нарушений сферы телесного самосознания (гиперестезия непосредственно-чувственного восприятия «образа тела» либо, напротив, превалирование концептуального уровня телесного самосознания).

Материалы и методы

Исследование выполнено при совместном участии сотрудников отделения соматогенной психической патологии Отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ГУ НЦПЗ РАМН и работников отделения химиотерапии и гинекологического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Исключались больные, состояние которых не позволяло выполнить психопатологическое обследование в необходимом объеме: тяжелое соматическое заболевание, умственная отсталость (F71–F79), грубое органическое поражение ЦНС (F00–F09), прогрессивная шизофрения с выраженными из-

менениями личности (F20–F29), злоупотребление психоактивными веществами (F10–F19).

Исследование проводилось клинко-катамнестическим методом.

Выборку исследования составили 8 пациенток в возрасте от 26 до 71 (в среднем $55,7 \pm 7,02$) года, последовательно поступавшие и находящиеся на амбулаторном или стационарном лечении в отделениях хирургии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина с диагнозами «первично-множественный метастатический рак тела матки и молочной железы», «рак репродуктивных органов» с сопутствующими расстройствами по типу паранойи борьбы, связанными непосредственно с течением онкологического заболевания. Длительность катамнеза ЗН на момент обследований составила $5,2 \pm 2,3$ года. Все пациентки изученной выборки с онкологическими заболеваниями молочной железы, репродуктивных органов, прямой кишки на момент обследования получали лечение по поводу рецидива онкологического заболевания, т.е. проходили очередной курс химио- (ХТ)/ лучевой (ЛТ) терапии или находились в пред- или послеоперационном периоде

хирургического лечения рецидивов ЗН. Больные, страдающие раком желудка, были осмотрены в период ремиссии онкологического заболевания на этапе ежегодного профилактического медицинского осмотра.

В браке состояло 63% пациенток, преобладали женщины с высшим образованием (75%). Онкологические диагнозы пациенток и методы их лечения приведены в таблице.

Результаты

При проведении психопатологической оценки установлено, что в изученной выборке преобладали расстройства преимущественно гипопараноического круга, определяющие клиническую картину развития по типу паранойи борьбы (Е. Kretschmer — Э. Кречмер [9])¹, формирующихся в связи с воздействием онкологического заболевания. Термин «паранойя борьбы» был предложен Э. Кречмером для обозначения параноического сутяжного бреда («сутяжное помешательство»), возникающего под влиянием психотравмирующих обстоятельств как патологическая интерпретация жизненных событий на почве особого личностно-

Распределение больных ЗН (n=8) в зависимости от применения у них комбинированных методов лечения

Диагноз (стадия)	Число больных	Комбинированное лечение							ГТ* (тамоксифен)	ЛТ
		Хирургическое вмешательство	ХТ							
			карбоплатин, таксол	таксол	таксотер, доксирубицин, лейкостим	циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил	препараты платины			
Рак шейки матки (T2a, bNxM0)	2	2	1	—	1	—	—	—	—	
Рак тела матки (T1N1M0)	3	3	—	—	—	—	1	—	2	
Первично-множественный метастатический рак тела матки (T1cN0M0) и РМЖ (T2N0M0)	1	1	—	—	2	—	1	—	1	
Рак яичников (T3N0M0)	2	2	1	1	—	—	—	—	—	

*ГТ — гормонотерапия.

¹Э. Кречмер, помимо паранойи борьбы, к которой относил сутяжный бред, выделял также неврозы борьбы. Их он рассматривал как преходящий вариант экспансивных реакций и расстройств личности, которые при благоприятной среде поддаются обратному развитию и не нуждаются в каком-либо специальном предрасположении. Бредовые идеи возникают в результате психологической реакции личности на соответствующие жизненные переживания и положения. При исчезновении переживаний, изменении ситуации исчезают и бредовые идеи, в случае же если ситуация остается неизменной и переживания сохраняются — бредовые идеи становятся хроническими. В зависимости от особенностей характера находится и характер бреда.

го предрасположения (повышенное самомнение, эгоизм, живость воображения и интеллектуальная недостаточность). В случаях рассматриваемого в данной статье ипохондрического развития термин Э. Кречмера заимствован вследствие наличия сопоставимой патологической активности в сочетании с сутяжными (направленными на получение медицинской помощи) действиями. Однако следует указать и на значимые отличия как в регистре, так и в динамике психопатологических расстройств. В наблюдениях Э. Кречмера, отнесенных к параною борьбы, наблюдается прогрессирование состояния с расширением фабулы бреда и присоединением персекуторных идей, тогда как ипохондрическое развитие у пациенток онкологического стационара ограничивается сверхценными идеями максимально возможного преодоления болезни, не достигающими уровня бредовых феноменов и не обнаруживающих тенденции к генерализации.

Необходимо также отметить и отличие анализируемых случаев от представленной в ряде предыдущих публикаций [21, 32] параноии изобретательства у больных с соматическими заболеваниями, предполагающей создание новых способов избавления от болезни. В рассматриваемых случаях на первом плане — борьба с болезнью, ее преодоление с помощью традиционных, но максимально интенсифицированных методов терапии.

Для параноийального развития данного типа характерен длительный период (до нескольких лет — в зависимости от проградентности онкологического заболевания), определяющийся не нарастанием бредовых расстройств, а динамикой патохарактерологических особенностей и последующим усилением психопатологических проявлений преимущественно гипопараноического типа. Имеющиеся в нашем распоряжении наблюдения демонстрируют формирование сверхценных образований на фоне реактивных смешанных тревожно-аффективных реакций, манифестирующих в связи с диагностикой ЗН.

На этапе диагностического поиска и установления диагноза ЗН у большинства (75%) пациенток формируется нозогенная реакция по типу смешанного состояния: сочетание патологически повышенного аффекта с ситуационно обусловленными (связанными с обстоятельствами онкологического заболевания) тревожными расстройствами (клиническая картина подобного варианта нозогенных реакций у онкологических больных описывалась ранее в работе М.А. Самушия и И.В. Зубовой [33]).

Тем не менее уже в структуре смешанной нозогенной реакции на предоперационном этапе лечения появляются расстройства поведения,

формирующие картину сверхценной ипохондрии с установлением жесткого регламента всех сторон повседневной деятельности, начиная с распорядка дня, режима сна и бодрствования, диеты. Все медицинские назначения и рекомендации соблюдаются неукоснительно. При этом у пациенток иногда отмечают ипохондрическую фиксацию на медикаментозных назначениях. Больные стараются контролировать «необходимость и адекватность» терапии определенными средствами, сравнивая назначения лечащих врачей со справочной информацией по терапии онкологических заболеваний. Так, соглашаясь на проведение медикаментозной терапии, пациентки изыскивают оптимальные, с их точки зрения, сочетания соматотропных средств, а также их дозировки. Иногда для повышения эффективности препаратов больные одновременно принимают биологически активные вещества.

В период благоприятного течения болезни (ремиссия онкологического заболевания) обнаруживается тенденция к снижению уровня тревоги, персистирующей в последующем на субклиническом уровне и не определяющей полностью поведение пациенток. Большинство больных возвращаются к активной жизни, работают. При соблюдении указаний врачей, касающихся длительного наблюдения в онкологических учреждениях, у больных не происходит фиксации на соматическом состоянии.

В дальнейшем при развитии рецидивов опухоли, прогрессировании основного заболевания (метастазы в других органах, тканях) формируется параноийальное развитие с господствующей идеей борьбы с онкологическим заболеванием. Больные, осведомленные о неблагоприятном развитии патологического процесса, сохраняют присутствие духа, не впадают в отчаяние, у них отсутствуют признаки гипотимии. Напротив, пациентки становятся более стеничными, пытаются добиться проведения ХТ/ЛТ или других видов терапии не в диспансерах по месту жительства, а в ведущих онкологических учреждениях страны, проявляют необычное, не свойственное им ранее упорство. При получении пациентками отказа в медицинском учреждении (в связи с отсутствием показаний, технических средств или соответствующих медикаментов) больные немедленно (проявляя при этом сутяжную активность) обращаются в высшие инстанции, требуют получения консультаций авторитетных специалистов и лечебной помощи. При этом идеи преодоления болезни приобретают свойства сверхценных образований.

Пациентки полны решимости «бороться до конца», при этом они вырабатывают план борьбы с болезнью и целиком поглощены процессом те-

рапии: будучи на амбулаторном лечении, месяцами, а иногда и годами, забывая о семье и домашних делах, буквально днюют и ночуют в больнице, вникают в мельчайшие детали лечебного процесса, делятся опытом с соседями по палате. При этом больные могут полностью игнорировать другие (семейные, рабочие) проблемы. В случае возникновения задержек в получении необходимых лекарственных средств пациентки начинают обращаться в вышестоящие медицинские и административные инстанции с целью выяснить, в каких учреждениях можно получить необходимый препарат. Они могут тратить на поиски лекарств дни и недели, обзванивая и самостоятельно обращаясь во все диспансеры и аптеки города, области. Ради освоения всего объема медицинской помощи пациентки отказываются от профессиональной деятельности, оставляют без внимания повседневные житейские нужды и обязанности, развивают кипучую, но одностороннюю активность, становясь при этом все менее приспособленными к практической жизни, равнодушными к родственникам.

На поздних, терминальных стадиях заболевания ($n=3$), несмотря на тяжелое соматическое состояние больных, у них отмечают умеренно выраженные астенические расстройства без признаков соматогенной депрессии, что характерно для большинства пациенток, находящихся на терминальных стадиях онкологических заболеваний [34]. Более того, у больных наблюдается картина субманиакальных аффективных расстройств, о роли которых в формировании паранойяльных проявлений сообщали в своих работах Г. Шпехт (G. Specht) [35] и Г. Эвальд (G. Ewald) [36]*. В данном случае можно провести аналогию с более поздними исследованиями паранойяльных состояний у пациенток с другими соматическими заболеваниями. Так, Н. Schwarz [37] в рамках гипоманиакальной ипохондрии описывает расстройства, характеризующиеся неумной активностью больных с соматической патологией, придумывающих все новые и новые методы наблюдения за своим состоянием и способы борьбы с недугом. При этом сами жалобы становятся и полем деятельности, и побудительным мотивом поступков. Устранение же своеобразно понимаемой причины болезни не только не представляется невозможным и бесперспективным, но, напротив, «обещает успех и приобретает большую важность, чем сам недуг». Сходные наблюдения больных с паранойяльными расстройствами, протекающими на фоне повышенного аффекта и возникающими в ряде случаев на фоне соматических заболеваний, приводит и J. Lange [38]. Автор отмечает, что в подобных случаях представление о болезни становится содержанием синдрома, про-

являющегося попытками применить все новые и новые медицинские средства, предложить врачу эксперимент с одновременным использованием самых разных лечебных методов.

В наблюдаемых нами случаях пациентки с ЗН, находящиеся в тяжелом соматическом состоянии и перенесшие несколько калечащих операций, после которых у них вновь были выявлены многочисленные рецидивы, несмотря на угрожающее их жизни соматическое состояние, добиваются проведения повторных хирургических вмешательств. Уверенные в возможности полного излечения от тяжелого соматического страдания, больные продолжают борьбу с «недобросовестной системой здравоохранения», которая, по их мнению, «плохо» обслуживает население. После получения отказа в выполнении оперативных вмешательств (вследствие неоперабельности) в одной клинике, пациентки добиваются рассмотрения вопросов о госпитализации и хирургическом лечении в другом стационаре, прибегая к шантажу руководства больниц, устраивая сидячие бойкоты и голодовки перед кабинетами главных врачей. При невозможности самостоятельно добиться получения «адекватного объема медицинской помощи» из-за тяжести соматического состояния больные привлекают на свою сторону родственников, которыми умело манипулируют, настраивают на борьбу против мнимых препятствий, учиненных «недобросовестными» врачами, «уклоняющимися от лечения сложных случаев».

Оценка вклада конституционально-личностной патологии в формирование развития по типу паранойи борьбы с использованием традиционно выделяемых типов расстройств личности (МКБ-10) не обеспечивает возможности выполнения адекватного клинического анализа. По данным проведенного анализа, фоном для развития описанных расстройств послужило выявление патохарактерологических свойств, встречающихся в 50% ($n=4$) случаев не только у параноических, но также у шизоидных (экспансивный полюс) — 12,5% ($n=1$), истерических — 37,5% ($n=3$), сенситивных — 12,5% ($n=1$) личностей. Подобные наблюдения сопоставимы с ранними исследованиями конституциональных особенностей, предрасполагающих к манифестации ПНР, в которых показано, что данные реакции могут возникать не только у паранойяльных психопатов, но и у лиц с иными патохарактерологическими чертами, например, у шизоидных личностей [39–44], при истерических расстройствах [45, 46].

Очевидно, что при столь выраженном полиморфизме расстройств личности использование категориального подхода не дает устойчивых результатов при установлении зависимости между консти-

туциональными аномалиями и описанным выше развитием. В поисках путей установления более точных психосоматических корреляций была выбрана оценка, выполненная с позиции дименсионального подхода [47], реализованного, в частности, в контексте психосоматических расстройств в предложенной А.Б. Смулевичем и Б.А. Волель [48] модели соматоперцептивных психопатий в рамках 4 типов (невропатия, соматотония, акцентуации с явлениями проприоцептивного диатеза и сегментарной деперсонализации).

При этом подходе у пациенток изученной выборки можно выделить наличие преморбидных свойств, присущих больным с развитием по типу паранойи борьбы: 1) эгодистонное восприятие собственного тела с признаками устойчивости к телесному неблагополучию [49]; 2) персистирующая на протяжении всей жизни нивелировка проблем физического здоровья, рациональное отношение к манифестации соматической катастрофы (акцентуация по типу сегментарной деперсонализации) [48]. В 2 (25%) случаях начиная с раннего подросткового возраста у больных имело место развитие кратковременных сенситивных реакций, связанных со служебными неудачами, семейными конфликтами. Однако психопатологических расстройств, сходных по размаху с описанными ПНР, у пациенток представленной выборки в анамнезе не отмечено.

Заключение

Описанные случаи паранойяльного развития являются клиническими проявлениями динамики расстройств личности, связанных непосредственно с течением соматического заболевания и отражающих медленные патохарактерологические изменения, происходящие в условиях хронической болезни и реализующиеся в пределах ресурсов конституциональных аномалий. Психопатологические расстройства описанных случаев паранойи борьбы носят редуцированный характер, тенденции к генерализации не отмечено, также не происходит расширения паранойяльных расстройств за пределы сверхценного образования. Несмотря на продолжающуюся годами борьбу против болезни, дальнейшей трансформации клинических проявлений не зафиксировано, не возникает идей иного, не связанного с ситуацией онкологического заболевания, характера. Более того, на протяжении формирующегося развития наблюдается тенденция к обострению или, наоборот, некоторому ослаблению паранойяльных расстройств, которая зависит от изменений соматического статуса пациентов. Таким образом, описанный вари-

ант развития паранойяльных расстройств позволяет квалифицировать их в рамках вызванной онкологическим заболеванием динамики расстройств личности с формированием и последующим усилением психопатологических проявлений преимущественно гипопараноического типа.

Необходимо отметить также конституциональные предикторы ипохондрического развития по типу паранойи борьбы, к которым относят не только определенные типы расстройств личности, но и обнаруживаемые в их структуре акцентуации, в отношении которых изученные реакции выступают как продолжение (но в патологически преобразованном виде) конституциональных свойств.

Развитие с явлениями паранойи борьбы может рассматриваться в контексте концепций реципрокных отношений [50] и соматопсихического балансирования [51], использованных А.Б. Смулевичем в качестве модели для клинического анализа расстройств личности в виде ипохондрического развития.

Ограничение описанных паранойяльных расстройств рамками мономании, выраженность аффективной заряженности, кататимной окраски, а также мотивированность, понятность, психологическая выводимость патологических представлений при значимости витальной угрозы такого соматического заболевания, как онкологическая патология, позволяют предположить наличие взаимодействия преципитирующих патогенетических механизмов – личностного фактора и соматического заболевания. С одной стороны, это выраженность психотравмирующего воздействия при онкологической патологии: существующие представления о неблагоприятности прогноза онкологического заболевания, исходная тяжесть стрессогенного стимула, а также узкий спектр доступных для пациента средств приспособления к болезни, невозможность контроля ее течения, значительный уровень витальной угрозы. С другой стороны, конституциональные предпосылки, ипохондрическое развитие по типу паранойи борьбы формируются у больных с расстройствами личности преимущественно паранойяльного круга и акцентуацией по типу сегментарной деперсонализации.

Таким образом, выявлена существенная роль конституции, которая в констелляции с актуальным, угрожающим жизни соматическим заболеванием, социальной депривацией, агрессивными медицинскими вмешательствами приводит к формированию патологического развития личности в условиях онкологической болезни.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Психосоматическая медицина. М., 2006; с. 430–4.
2. Uchitomi Y. Psycho-oncology development nationwide: a Japanese perspective. *Psycho-Oncology* 2006;15(2).
3. Васианова В.В. Особенности психических нарушений у онкологических больных после гинекологических, урологических и проктологических операций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1996.
4. Schraub S., Arveux P., Mercier M. Psychosocial aspects of cancer screening. *Bull Cancer* 1995;82(8):607–10.
5. Ross L., Johansen C., Dalton S.O. et al. Psychiatric hospitalizations among survivors of cancer in childhood or adolescence. *N Engl J Med* 2003;349(7):650–7.
6. Teta M.J., Del Po M.C., Kasl S.V. et al. Psychosocial consequences of childhood and adolescent cancer survival. *J Chronic Dis* 1986;39:751–9.
7. Grassi L., Rosti G. Psychosocial morbidity and adjustment to illness among long-term cancer survivors. A six-year follow-up study. *Psychosomatics* 1996; 37:523–32.
8. Erickson S.J., Steiner H. Trauma spectrum adaptation. Somatic symptoms in long-term pediatric cancer survivors. *Psychosomatics* 2000;41:339–46.
9. Kretschmer E. Der sensitive Beizenhungswahn. Ein Beitrag zur Paranoiafrage und zur psychiatrischen Charakterlehre. Berlin, 1927.
10. Шафигуллин М.Р. Паранойяльные нозогенные реакции у больных с злокачественными образованиями желудка. Псих расстр общ мед 2007;(3):16–20.
11. Аверьянова С.В. Психосоматические аспекты лечения больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
12. Галиулина С.Д., Юлдашев В.Л., Ганцев Ш.Х. и др. Особенности психоэмоционального статуса и самооценки у больных раком молочной железы. Тюмен мед журн 2000;(1):23–4.
13. Tölle R., Schulte W. Wahnentwicklung bei organischer Hirnschädigung. Stuttgart: Thieme, 1972.
14. Tölle R. Wahnentwicklung bei körperlich Behinderten. *Nervenarzt* 1987;58:759–63.
15. Tölle R. Somatopsychic aspects of paranoia. *Psychopatology* 1993;26:127–37.
16. Pick A. Zur lehre von der initialen erscheinung der paranoia. *Neurol Cen-tralbl* 1902;(1).
17. Kleist K. Die involutionsparanoia. *Allg Zschr Psychiat* 1913;70(1):1–13.
18. Jenil-Perrin G. Les paranoiaques. Paris, 1926.
19. Столбов Д.Д. Опыт работы отделения инвалидов Отечественной войны психиатрической больницы им. П.П. Кашенко (доклад на Всероссийской конференции психиатров; апрель, 1944). М., 1944.
20. Зотина Н.Н. К клинике соматогенного параноида. В кн.: Труды Черновицкой областной больницы. Черновцы, 1958. Т.1; с. 104–20.
21. Выборных Д.Э. Нозогенные паранойяльные реакции (клиника, эпидемиология, терапия). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
22. Канарейкин К.Ф., Бахур В.Т., Манвелов Л.С. Клин мед 1992;70(7–8):12–5.
23. Бобров А.С. Затяжная непсихотическая ипохондрия в практике врачебно-трудоу экспертной. М.: Медицина, 1984.
24. Выборных Д.Э. Нозогенные паранойяльные реакции (клиника, эпидемиология, терапия). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
25. Киндрас Г.П., Миронова О.А., Дробашенко Т.Г., Петрова О.И. Критерии врачебно-трудоу экспертной тактика при сутяжно-паранойяльных состояниях. Методические рекомендации. М., 1989.
26. Матвеев В.Ф., Климов Б.Р., Марков Б.П. Некоторые вопросы динамики патологического (сутяжно-кверулянтского) развития личности у соматологических больных. В кн.: Аномалии и деформации зубочелюстной системы. М., 1992; с. 37–9.
27. Смулевич А.Б., Фильц А.О., Гусейнов И.Г., Дроздов Д.В. Ипохондрия и соматоформные расстройства. М., 1992; с. 111–23.
28. Смулевич А.Б. Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология. М.: Либрис, 1994; с. 12–9.
29. Kraushar M.F. Recognizing and managing the litigious patient. *Surv Ophthalmol* 1992;37:54–6.
30. Rowlands M.W.D. Psychiatric and legal aspects of persistent litigation. *Br J Psych* 1988;153:317–23.
31. Weighill V.E. Compensation neurosis: a review of literature. *J Psychosom Res* 1983;27(2):97–104.
32. Ильина Н.А., Бурлаков А.В. Шизофренические нозогенные реакции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Психиатр психофармакотер 2005;7(3):128–32.
33. Самушия М.А., Зубова И.В. Нозогенные (психогенные реакции) при раке молочной железы. Псих расстр общ мед 2009;(1):24–9.
34. Lundh Hagelin C., Wengström Y. Fatigue dimensions in patients with ad-vanced cancer in relation to time of survival and quality of life. *Palliat Med* 2009;23(2):171–8.
35. Specht G. Über die klmische Kardmalfrage der Paranoia. *Zbl Nerven Heil* 1908;31:817–33.
36. Ewald G. Das mamsch element in der paranoia. *Arch Psychiat Nervenkr* 1925;75:665.
37. Schwarz H. Circumskripte hypochondrien. *Mschr Psychiat Neurol* 1929;(Bd):150–64.
38. Lange J. Die endogenen und reaktiven gemutserkrankungen und die manchdepressive konstitution. In: *Handbuch der geisteskrankheiten*. Bd. 6. Bumke O. Berlin: Springer, 1928. s. 1–213.
39. Николаев В.М. Психопатология и клиника шизофрении с преобладанием интерпретативного бреда в приступах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984.
40. Сологуб Ю.Л. Паранойяльный синдром в течении шизофрении (в судебно-психиатрической клинике). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1959.
41. Соцевич Г.Н. Паранойяльная шизофрения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1955.
42. Суховский А.А. Паранойяльные расстройства при психических заболеваниях позднего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1971.
43. Кречмер Е. Строение тела и характер. 3-е изд. Пер с нем. М.—Л., 1930.
44. Verbeek E. La psychopatie. *Psychiat Neurol Basel* 1960;139(3):140.
45. Молохов А.Н. Об истерическом развитии личности. *Сов неврол психиат* 1932;1(12):829.
46. Печерникова Т.П., Гурьева В.А. Паранойяльные состояния при истерических развитиях личности. В кн.: Практика судебно-психиатрической экспертизы. М., 1967. Вып. 12; с. 77.
47. Livesley W.J. Handbook of personality disorders. Theory, research, and treatment. NY, 2001.
48. Смулевич А.Б., Волель Б.А. Ипохондрия как патология личности (к проблеме постаддиктивной ипохондрии). *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2008;(5).
49. Druss R.G. The psychology of illness in sickness and health. Washington DC, London, 1995.
50. Бажин Е.Ф., Гнездилов А.В. Психофармакологические и психокоррекционные аспекты реабилитации онкологических больных. *Журн клин психоонкол* 2003;3:18–23.
51. Baruk H. Psychiatrie médicale, psychologique et expérimentale. Sémiologie – thérapeutique. Paris, 1938.
52. Самушия М.А. Патологические реакции и развития личности в пред- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.

Лейомиомы матки и метастазы: описание клинического наблюдения

Т.И. Захарова, Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, Н.И. Лазарева, Е.В. Коржевская

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Геннадиевна Паяниди paian-u@rambler.ru

Среди доброкачественных неэпителиальных опухолей тела матки преобладают лейомиомы. По данным литературы, они встречаются у 25% женщин старше 35 лет и составляют 33% всех гинекологических заболеваний. Лейомиома часто является бессимптомной опухолью и у большинства больных обнаруживается при обычных рутинных гинекологических осмотрах. Однако некоторые формы лейомиом обладают определенным метастатическим потенциалом и, несмотря на доброкачественные морфологические признаки, могут метастазировать в легкие. Описаны также случаи смерти больных в результате распространения опухоли по нижней полой вене в правое предсердие.

Ключевые слова: метастазирующая лейомиома, внутривенный лейомиоматоз, метастазы в легких

Uterine leiomyomas and metastases: description of a case

T.I. Zakharova, Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania, N.I. Lazareva, E.V. Korzhevskaya

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

Leiomyomas predominate among benign nonepithelial tumors of the corpus uteri. According to the data available in the literature, they occur in 25% of women above 35 years of age and constitute 33% of all gynecological diseases. Leiomyoma is commonly an asymptomatic tumor and detectable in most cases at routine gynecological examinations. However, some forms of leiomyomas have a definite metastatic potential and, despite its benign morphological signs, may metastasize to the lung. Fatal cases resulting from tumor spread along the postcava to the right atrium are described.

Key words: metastasizing leiomyoma, intravenous leiomyomatosis, lung metastases

Клиницистам очень часто приходится сталкиваться с гладкомышечными мезенхимальными опухолями матки. Большинство из них без труда классифицируются как доброкачественные (лейомиомы) или злокачественные на основании их макроскопических и микроскопических проявлений. Однако на практике иногда встречаются такие варианты лейомиом, которые не позволяют однозначно трактовать процесс, поскольку их морфологические признаки не противоречат доброкачественным новообразованиям, а клинически они проявляют себя как злокачественные опухоли. К таким опухолям, в частности, относят метастазирующую лейомиому (МЛ) и внутривенный лейомиоматоз (ВЛ). Существует точка зрения, согласно которой в основе этих двух, казалось бы, не связанных между собой патологических процессов, лежит единый патогенетический механизм — сосудистая инвазия [1]. Предполагают, что именно микроскопическая инвазия сосудов матки опухолью объясняет появление метастазов в отдаленных паренхиматозных органах (например, в легких) при МЛ и является начальной стадией ВЛ, который представляет собой се-

рьезную опасность в связи с распространением «червеобразных» опухолевых масс не только в вены малого таза, но и в нижнюю полую вену (НПВ) и далее вплоть до правого желудочка сердца [1, 2]. При этом описаны случаи метастатического поражения легких. Опухолевая ткань определяется в просвете сосудов, а в ряде случаев можно уловить ее связь с их мышечной оболочкой. Микроскопически новообразование может быть представлено любым из вариантов лейомиомы, чаще всего типичной лейомиомой. Обычно ВЛ состоит из веретеновидных гладкомышечных клеток. Иногда это малоклеточные, необычно васкуляризованные новообразования с различным распределением коллагена в строме. Митотическая активность и клеточная атипия выражены слабо [2].

ВЛ и МЛ — редко встречающиеся заболевания. Впервые этот необычный феномен «метастазирования» доброкачественной опухоли матки в легкие был описан в 1901 г. W. Minakowski. Затем подобные наблюдения были проанализированы Р.Е. Steiner, который ввел термин «метастазирующая фибромиома матки» [3]. С тех пор отдельные сообщения о «метастазиро-

вании» доброкачественных опухолей матки получили более широкое распространение в мировой литературе, но все они, как правило, содержат лишь единичные описания отдельных случаев или небольших серий этих наблюдений [1, 4, 5].

За последние 5 лет в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН было выявлено 4 подобных случая: 1 — МЛ с поражением легких и 3 — ВЛ. Поскольку эти заболевания являются большой редкостью, нам показалось целесообразным более подробно остановиться на одном из них.

Больная А., 49 лет. Менструация началась в возрасте 14 лет, длительность менструального периода — 4 дня через 3 нед, выделения умеренные, боли нет. Пациентка замужем с 21 года. Всего было 6 беременностей, из них 2 завершились родами, а в 4 случаях сделан аборт.

В 2004 г. больная была прооперирована в Нижегородском онкологическом диспансере по поводу лейомиомы матки в объеме экстирпации матки с правыми придатками.

В декабре 2008 г. при обследовании по месту жительства у пациентки выявлено опухолевое образование в правой подвздошной области с опухолевым тромбом в НПВ и метастазами в легких. От лечения она отказалась. С января 2010 г. больная стала отмечать появление одышки при физической нагрузке и эпизодические потери сознания. Пациентка поступила в торако-абдоминальное отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с предварительным диагнозом: рецидив лейомиосаркомы матки с врастанием в правую общую подвздошную вену, тромбозом НПВ до правого предсердия и желудка сердца, наличие множественных метастазов в легких.

Пациентке было проведено обследование. 26.02.2010 г. выполнена компьютерно-томографическая ангиография органов грудной клетки и брюшной полости. Заключение: в правой подвздошной области определяются 2 опухолевых узла с неровными четкими контурами размерами 5,1 × 3,2 × 2,5 и 3,7 × 3,5 × 3,1 см. Кпереди от грушевидной мышцы справа визуализируется мелкий опухолевый узел диаметром до 1,2 см, от которого в правую внутреннюю

подвздошную вену распространяется опухолевый тромб. Опухолевый тромб через правую общую подвздошную вену распространяется в просвет НПВ (рис. 1). На уровне отхождения почечных вен размер тромба в просвете НПВ составляет 3,3 см, при этом диаметр самой НПВ — 4 см. Опухолевый тромб распространяется в правое предсердие и пролабирует в правый желудочек (рис. 2). В нижних долях обоих легких определяются множественные метастазы до 2,1 см в диаметре (рис. 3).

26.02.2010 г. пациентке выполнена эхокардиография. Заключение: в полости правого предсердия лоцируется образование больших размеров (опухолевый тромб диаметром 6,7 × 2,3 см), пролабирующее в диастолу полости правого желудочка. Убедительных данных о связи со створками трикуспидального клапана нет. Гипертрофии миокарда не выявлено, глобальная сократительная способность миокарда сохранена. Фракция выброса — 71%.

В марте 2010 г. больной проведено хирургическое лечение. Выполнена лапаротомия, удалены левые придатки матки и опухоль правой подвздошной области, проведены стернотомия, тромбэктомия из НПВ, правого предсердия и желудка сердца.

Гистологическое исследование

Макроскопическое описание: опухолевое многоузловое новообразование общими размерами 10 × 7 × 5 см представлено студенистого вида желтоватой блестящей волокнистой тканью. Опухолевый тромб диаметром 20 см также представлен тканью аналогичного строения.

Микроскопическое описание: опухолевый узел (рис. 4) и опухолевый тромб в НПВ (рис. 5) имеют идентичное строение и представлены гладкомышечной опухолью — интравенозным лейомиоматозом. При пересмотре готовых препаратов (операционный материал от 2004 г.) в теле матки также наблюдалась картина интравенозного лейомиоматоза (рис. 6).

Для подтверждения диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием панели антител к виментину, десмину, СД-10, S100-протеину, СД-34, Н-калдесмону, гладкомышечному актину, Ki-67, рецепторам эстрогена и прогестерона.



Рис. 1. ВЛ в НПВ



Рис. 2. ВЛ в правом предсердии



Рис. 3. Метастаз внутрисудистой лейомиомы в правом легком

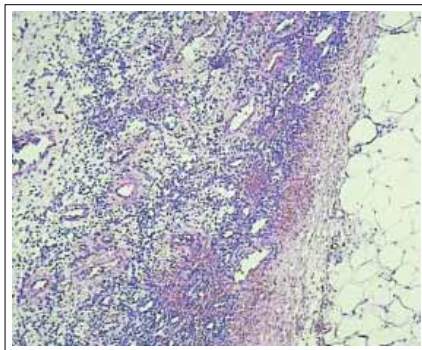


Рис. 4. Внутрисосудистая лейомиома. Рецидивная опухоль, окруженная жировой тканью, $\times 5$

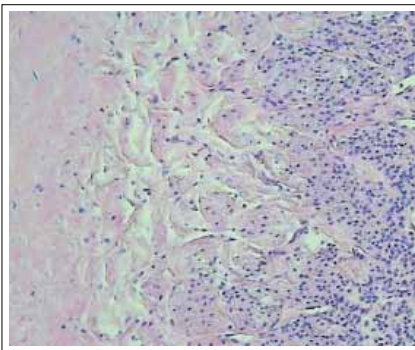


Рис. 5. Интравенозный лейомиоматоз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

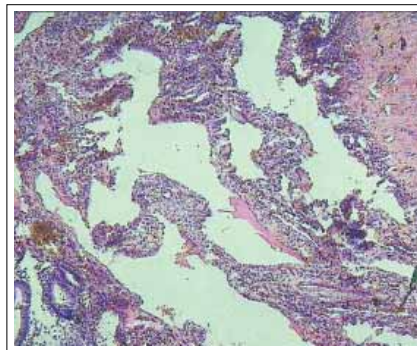


Рис. 6. Внутрисосудистая лейомиома матки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

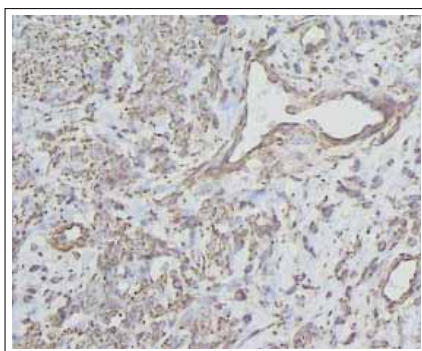


Рис. 7. Виментин в клетках гладкомышечной опухоли и стенках сосудов. Иммуногистохимическое исследование, $\times 200$

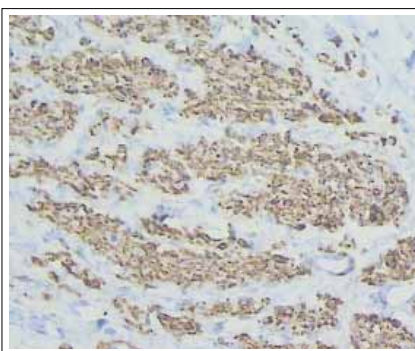


Рис. 8. Гладкомышечный актин в клетках опухоли, $\times 20$

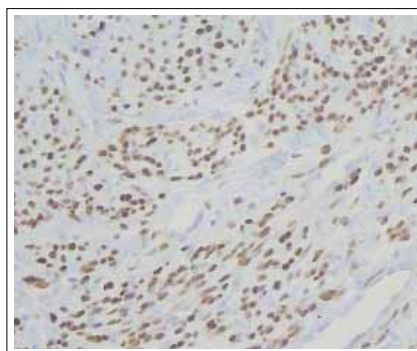


Рис. 9. Эстроген в клетках опухоли

Отмечена экспрессия опухолевыми клетками виментина (рис. 7), десмина, N-калдесмона, гладкомышечного актина (рис. 8), рецепторов эстрогена (рис. 9). Индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 0. Экспрессия остальных маркеров отсутствовала.

Заключение: выявленный морфо- и иммунофенотип опухоли и опухолевого тромба в НПВ соответствует интравенозному лейомиоматозу, источником которого явились вены миометрия и тела матки.

Таким образом, окончательный клинический диагноз был изменен: интравенозный лейомиоматоз матки, состояние после нерадикальной операции в 2004 г., продолженный рост, интравенозный лейомиоматоз правой подвздошной области с вращением в правую общую подвздошную вену, тромбозом НПВ до правого предсердия и желудочка сердца, наличие множественных метастазов в легких.

После операции состояние больной значительно улучшилось. Она была выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства. На следующем этапе лечения пациентке была назначена гормонотерапия мегейсом и золадексом.

Необходимо отметить, что в нашем наблюдении у пациентки имел место ВЛ, являющийся очень редким заболеванием, а его распознавание было довольно трудным. Согласно рекомендациям ВОЗ, основным методом лечения таких больных следует считать хирургический – экстирпацию матки с придатками [2]. При условии удаления всей пораженной ткани прогноз, как правило, благоприятный. При наличии остаточной опухоли или метастатическом поражении легких показано проведение гормонотерапии. В этих случаях рекомендуется использование ингибиторов ароматаза и антиэстрогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canzoneiri V., D'Amore E.S.G., Bartoloni G. et al. Leiomyomatosis with invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma vascular microinvasion, benign metastasing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis. Virch Arch 1994;425:541–5.
2. World Health Organization classification of tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC). In: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. F.A. Tavassoli, P. Devilee eds. Lyon: IARC Press, 2003; p. 218–42.
3. Steiner P. Metastazing fibroleiomyoma of the uterus. Am J Pathol 1939; 15:89–109.
4. Marshall J., Morris D. Intravenous leiomyomatosis of the uterus: case report. Ann Surg 1959;149:126.

Новые классификации злокачественных опухолей женских половых органов (FIGO и TNM)

Е.В. Коржевская, В.П. Козаченко, Ю.Г. Паяниди

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Геннадиевна Паяниди raian-u@rambler.ru

Несмотря на огромную работу по выпуску 7-го издания клинической классификации TNM, главной целью Международного противоракового союза продолжает оставаться создание унифицированной статистической информации о распространенности болезни в каждом конкретном случае. Такая информация может помочь специалистам с общих позиций оценить опухолевый процесс, избежать разногласий в планировании лечения и оценке его результатов, в составлении прогноза, а в итоге способствовать дальнейшему изучению злокачественных новообразований.

Ключевые слова: классификация TNM, стадирование, опухоль, рак вульвы, рак шейки матки, рак тела матки, эндометрий

New classifications of female genital malignancies (FIGO and TNM)

E.V. Korzhevskaya, V.P. Kozachenko, Yu.G. Payanidi

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

Despite great efforts to publish the 7th edition of the clinical TNM classification, the major aim of the International Union Against Cancer continues to create unified statistical information on the prevalence of disease in each specific case. This information can, in the general context, help specialists evaluate a tumor process, avoid disagreements in the planning of treatment and in the assessment of its results, and make a prognosis, thereby favoring further investigations of malignancies.

Key words: TNM classification, staging, tumor, vulvar cancer, cancer of the cervix uteri, cancer of the corpus uteri, endometrium

Основными задачами клинициста являются постановка диагноза, определение прогноза заболевания и планирование наиболее эффективного курса лечения, для чего требуется объективная оценка анатомической распространенности поражения. С этой целью необходимо иметь классификацию, основные принципы которой были бы применены ко всем локализациям злокачественных опухолей, независимо от планируемого лечения, и которую впоследствии можно было бы дополнить сведениями, полученными при патогистологическом исследовании и (или) данными хирургического вмешательства.

Классификации могут быть самыми разнообразными: по локализации опухоли, клиническому или патологическому распространению поражения, длительности симптомов или признаков, полу и возрасту больных, гистологическому строению, степени злокачественности. Все эти признаки в определенной степени влияют на прогноз заболевания, однако не дают полной оценки. Система TNM отвечает этим требованиям.

Обратимся к истории создания классификации TNM. Система TNM для классификации злока-

чественных опухолей была разработана в период с 1943 по 1952 г. французским ученым P. Denoix. Вскоре классификация была взята на вооружение и Международным противораковым союзом (UICC). В 1950 г. с целью разработки критериев по клиническому определению местного распространения злокачественных новообразований UICC создал Комитет по номенклатуре и статистике опухолей. В 1954 г. этот комитет был переименован в Комитет по клинической классификации и применению статистики, а в 1966 г. назван Комитетом по TNM-классификации, который предложил классификацию злокачественных опухолей по 23 локализациям и рекомендовал использование ее в ретроспективных и проспективных исследованиях. Классификация была переведена на 11 языков, в том числе и на русский [1].

В 1974 и 1978 гг. вышли 2-е и 3-е издания, содержащие классификации злокачественных опухолей новых локализаций, а также исправления и дополнения предыдущих, уже опубликованных классификаций [2]. Третье издание классификации было расширено и дополнено в 1982 г. В него вошли классификации ряда локализаций злокаче-

ственных опухолей детей, что явилось результатом совместной работы с Международной ассоциацией педиатров-онкологов (SIOP). Классификация офтальмологических опухолей была опубликована отдельно в 1985 г. С течением времени в существующую классификацию злокачественных опухолей различных локализаций вносились определенные изменения и добавления, в связи с чем национальные комитеты TNM в 1982 г. пришли к соглашению о необходимости ее пересмотра. Результатом этой многолетней работы явился выпуск 4-го издания TNM (1987, пересмотр 1992).

В 1993 г. было опубликовано Приложение TNM, в которое вошли изменения, связанные с появлением новых данных об опухолях. Целью этого издания являлось внедрение унифицированных правил TNM в практическую деятельность. Оно также содержало предложения по новым классификациям и отдельным критериям. В 1995 г. была опубликована книга «Прогностические факторы при раке», включающая большинство локализаций злокачественных опухолей с приведением обширных данных литературы и дискуссий по этому поводу. В связи с появлением новых факторов прогноза в 1994 г. Комитет по TNM-классификации был переименован в TNM-комитет по факторам прогноза.

Пятое издание содержало правила классификации и стадирования, полностью соответствующие 5-му изданию Руководства по стадированию рака (1997) Американского объединенного комитета по раку (AJCC), и было одобрено всеми национальными комитетами TNM.

Классификация TNM основана прежде всего на прогнозе. В многочисленных исследованиях ученые изучают зависимость выживаемости от сочетания различных критериев T, N и M. Впоследствии комитет по классификации рассматривает эти данные и при необходимости вносит изменения в классификацию. Например, в 5-м издании TNM метастазы в надключичных лимфатических узлах (ЛУ) рассматривались как отдаленные метастазы (M1), в то время как в 6-м издании это поражение уже обозначено как N3 – поражение регионарных ЛУ [3].

В Интернете на сайт, посвященный классификации TNM, обрушился шквал вопросов, в 2008 г. по сравнению с 2007 г. количество вопросов увеличилось на 180%. Вопросы были распределены между AJCC и UICC, и их ответы обеспечили ценный материал для включения в главу по часто задаваемым вопросам в Приложении TNM, 7-е издание. Одним из наиболее распространенных был вопрос о том, отличается ли классификация AJCC от TNM-классификации UICC? Ответ: классификации, опубликованные UICC и AJCC, идентич-

ны. Над этой классификацией комитеты работали совместно, и она была опубликована как 6-е издание в 2002 г., но в разных книгах: «The UICC TNM classification of malignant tumours» и «The AJCC cancer staging manual».

Первые попытки классифицирования и стадирования злокачественных опухолей органов репродуктивной системы относят к концу 20-х годов XX в. В 1958 г. Международная федерация гинекологов и акушеров (FIGO) стала первой организацией, разработавшей собственную классификацию и систему стадирования. Впоследствии, в 1966 г., UICC опубликовал свою систему стадирования, которая в 1976 г. была подтверждена AJCC. С тех пор одной из основных целей всех этих организаций была совместная работа по рассмотрению и согласованию любых изменений, приводящих к уменьшению различий в системах стадирования [4].

За прошедшие десятилетия медицинские наука и практика сделали значительный рывок вперед (особенно в области онкологии) и показали, что данная система стадирования не включает многие из используемых сегодня прогностических факторов и нуждается в серьезной корректировке. Были организованы 2 семинара с целью пересмотра стадирования некоторых типов гинекологического рака. Первый семинар проходил во время 11-го биеннале Международного гинекологического общества рака (IGCS) 14–18 октября 2006 г. в Санта-Монике (США), второй был проведен во время 18-го конгресса FIGO 5–10 ноября 2006 г. в Куала-Лумпуре (Малайзия). Все изменения были представлены и обсуждены на ежегодном заседании Комитета по факторам прогноза, проведенном в Женеве в мае 2007 г.

В заключительной фазе процесса пересмотра приняли участие все международные организации здравоохранения, специализирующиеся на исследовании гинекологического рака. Был сформирован Объединенный комитет, члены которого встретились впервые в Тампе (Флорида, США) в начале марта 2008 г. Был создан и вынесен на обсуждение документ, содержащий поправки по стадированию рака вульвы, шейки и тела матки. В последующие месяцы члены Объединенного комитета внесли дальнейшие комментарии и исправления. В итоге было подписано единодушное соглашение по документу. Этот согласованный документ был представлен в TNM UICC в Женеве в мае 2008 г., где он был одобрен и UICC и AJCC с минимальными поправками. В сентябре 2008 г. документ, содержащий новую систему стадирования рака вульвы, шейки и тела матки, был представлен исполнительному органу FIGO, члены которого официально одобрили его, что способ-

ствовало последующему написанию Специальных комментариев в мае 2009 г.

Вне всякого сомнения, главным изменениям, основанным на глубине инвазии, размере, типе и числе поврежденных ЛУ, подверглась классификация **рака вульвы**.

Несмотря на то что для **рака шейки матки** стадирование было уже полностью пересмотрено в прошлом, в научном сообществе все еще продолжается ведение дебатов относительно различных аспектов стадирования, самый важный из которых — должно ли это быть клиническое или хирургическое стадирование (в настоящее время оно клиническое).

Изменения, внесенные в процесс стадирования рака тела матки, незначительны, но они являются чрезвычайно существенными.

В табл. 1–3 приведены Специальные комментарии FIGO (2009) к стадированию 3 локализаций гинекологического рака.

Таблица 1. Классификация клинических стадий рака вульвы

Стадия	Описание
I	Опухоль ограничена вульвой и/или промежностью
IA	Опухоль диаметром ≤ 2 см в наибольшем измерении с глубиной инвазии в строму ≤ 1 мм [*] ; метастазов в ЛУ нет
IB	Опухоль диаметром > 2 см в наибольшем измерении или с глубиной инвазии в строму > 1 мм [*] ; метастазов в ЛУ нет
II	Опухоль любого размера, распространяющаяся на нижнюю треть мочеиспускательного канала и/или влагалища, или анальное кольцо; метастазов в ЛУ нет
III	Опухоль любого размера, распространяющаяся на одну из следующих структур: слизистая оболочка верхних 2/3 мочеиспускательного канала, и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки, и/или фиксированная к костям таза; метастазы в пахово-бедренных ЛУ
IIIA	(i) Метастаз в 1 ЛУ (диаметр ≥ 5 мм); (ii) метастазы в 1–2 ЛУ (< 5 мм)
IIIB	(i) Метастазы в ≥ 2 ЛУ (диаметр ≥ 5 мм); (ii) Метастазы в ≥ 3 ЛУ (< 5 мм)
IIIC	Метастазы в ЛУ с экстракапсулярным распространением
IV	Опухоль любого размера, распространяющаяся на слизистую оболочку верхних 2/3 мочеиспускательного канала, и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки, и/или фиксированная к костям таза, или отдаленные структуры
IVA	Опухоль распространяется на: (i) слизистую оболочку верхних 2/3 мочеиспускательного канала, и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки и/или фиксирована к костям таза; (ii) неподвижные или изъязвленные ЛУ
IVB	Любые отдаленные метастазы, включая метастазы в тазовых ЛУ

*Глубина инвазии определяется как измерение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного сосочка дермы до самой глубокой точки инвазии.

Комментарии к классификации рака вульвы

- Стадия IA остается неизменной из-за низкого риска метастатического распространения опухолей.
- Размер опухоли > 2 см без метастазов в ЛУ не классифицируется теперь как стадия II, а относится к стадии IB.
- Новая стадия II была ранее стадией III: опухоль любого размера с распространением на соседние промежностные структуры без метастазов в ЛУ.
- Значительные изменения произошли в стадии III: число, размер и наличие экстракапсулярных изменений пахово-бедренных ЛУ обуславливают создание 3 новых подстадий стадии III.
- Двустороннее метастазирование в регионарные ЛУ исключено из классификации.
- Стадия IVA теперь включает наличие неподвижных или изъязвленных пахово-бедренных ЛУ.

Таблица 2. Классификация клинических стадий рака шейки матки

Стадия	Описание
I	Опухоль строго ограничена шейкой матки (распространение на тело матки не учитывается)
IA	Инвазивный рак, определяемый только микроскопически, глубина инвазии ≤ 5 мм, горизонтальное распространение опухоли ≤ 7 мм
IA1	Глубина инвазии ≤ 3 мм, горизонтальное распространение опухоли ≤ 7 мм
IA2	Глубина инвазии > 3 , но ≤ 5 мм, горизонтальное распространение опухоли ≤ 7 мм
IB	Макроскопически или микроскопически определяемая опухоль, не соответствующая критериям стадии IA*
IB1	Видимые размеры опухоли ≤ 4 см в наибольшем измерении
IB2	Видимые размеры опухоли > 4 см в наибольшем измерении
II	Распространение опухоли за пределы матки за исключением стенок таза или нижней трети влагалища
IIA	Без вовлечения параметриев
IIA1	Видимые размеры опухоли ≤ 4 см в наибольшем измерении
IIA2	Видимые размеры опухоли > 4 см в наибольшем измерении
IIB	С вовлечением параметриев
III	Опухоль распространяется на стенки таза и/или нижнюю треть влагалища, а также все случаи с гидронефрозом и нефункционирующей почкой**
IIIA	Опухоль переходит на нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенки таза
IIIB	Опухоль распространяется на стенку таза, или гидронефроз, или нефункционирующая почка
IV	Опухоль распространяется за пределы малого таза или прорастает (по данным биопсии) слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки (кроме случаев буллезного отека слизистой)
IVA	Опухоль распространяется на соседние органы
IIVB	Опухоль распространяется на отдаленные органы

*Все опухоли, определяемые макроскопически, даже с поверхностной инвазией следует относить к стадии IB. Глубина инвазии ≤ 5 мм, горизонтальное распространение опухоли ≤ 7 мм. Глубина инвазии всегда обозначается в миллиметрах, даже в случаях с «ранней» (минимальной) стромальной инвазией (~1 мм). Глубина инвазии определяется от базальной мембраны независимо от того, исходит опухоль из поверхностного эпителия или из железистого. Выявление опухолевых эмболов в сосудах не меняет стадии, но должно быть отражено в заключении гистологического исследования, поскольку может повлиять на тактику лечения.

** При ректальном исследовании отсутствует пространство между опухолью и стенкой таза. Учитываются все случаи рака шейки матки с гидронефрозом и нефункционирующей почкой, обусловленные сдавлением мочеточника опухолью.

Комментарии к классификации рака шейки матки

- В данной классификации стадия 0 (карцинома *in situ*) была удалена, поскольку это – преинвазивное образование.
- Не произошло изменений в стадии IA.
- Стадия II теперь включает опухоли размерами в наибольшем измерении < 4 и > 4 см, посредством которых различают подстадии IIA1 и IIA2.
- Стадии III и IV остаются без изменений.
- Другие факторы прогноза, которые очень важны, но не включены в клиническое стадирование (опухолевые эмболы в сосудах, состояние ЛУ), применяют как в отношении плоскоклеточного рака, так и при аденокарциноме шейки матки

Таблица 3. Классификация клинических стадий рака тела матки

Стадия	Описание
I*	Опухоль ограничена телом матки
IA*	Инвазия в миометрий <1/2 его толщины
IB*	Инвазия в миометрий ≥1/2 его толщины
II*	Опухоль распространяется на строму шейки матки, но не выходит за пределы матки**
III*	Местное и/или регионарное распространение опухоли
IIIA*	Прорастание серозной оболочки тела матки и/или распространение на придатки матки***
IIIB*	Распространение на влагалище и/или вовлечение параметриев***
IIIC*	Метастазы в тазовых и/или парааортальных ЛУ***
IIIC1*	Метастазы в тазовых ЛУ
IIIC2*	Метастазы в парааортальных ЛУ
IV*	Опухоль прорастает слизистую оболочку мочевого пузыря и/или кишечника, и/или наличие отдаленных метастазов
IVA*	Опухоль прорастает слизистую оболочку мочевого пузыря и/или кишечника
IVB*	Отдаленные метастазы, в том числе в пределах брюшной полости, а также метастазы в паховых ЛУ

*Дополнительно указывают степень дифференцировки опухоли: G1, G2 или G3.

**Распространение на железы шейки матки следует рассматривать как стадию I.

***О наличии опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, подтвержденном цитологически, следует сообщить отдельно без изменения стадии.

Комментарии к классификации рака тела матки

- Из-за благоприятного прогноза для обеих стадий – IA и IB (опухоль в пределах эндометрия и инвазия в миометрий <1/2 его толщины соответственно) они были объединены в стадию IA. Стадию IB теперь представляют опухоли с инвазией в миометрий ≥1/2 его толщины.
- Стадия II теперь включает только инвазию в строму шейки матки, распространение на железы шейки матки считают стадией I.
- Стадия III претерпела изменения с учетом наличия опухолевых клеток в смывах из брюшной полости, распространения на параметрии, разделение на метастазы в тазовых и парааортальных ЛУ.
- Наличие опухолевых клеток в смывах из брюшной полости было исключено из стадирования, поскольку являлось менее значимым фактором

прогноза, хотя все это еще выполняется и учитывается отдельно.

- Распространение на влагалище и вовлечение параметриев выделили в стадию IIIB.
- В связи с тем, что наличие метастазов в парааортальных ЛУ считают плохим фактором прогноза, стадию IIIC разделили на 2 подстадии: с тазовыми и парааортальными метастазами (IIIC1 и IIIC2 соответственно) [4].

Одновременно с обсуждением Специальных комментариев FIGO TNM-Комитетом по факторам прогноза было проведено годовое собрание в Женеве (Швейцария) 12–13 мая 2009 г. Среди главных пунктов, подлежащих дискуссии, был 7-й выпуск TNM-классификации злокачественных опухолей UICC, который поступил в издательство в декабре 2009 г. и увидел свет в начале 2010 г. [5].

Изданная совместно с UICC классификация TNM злокачественных опухолей (7-е издание, 2010) содержит новые международные стандарты для описания и категоризации рака. Эта классификация включает обновленные разделы по некоторым органам. В отношении рака вульвы внесены существенные изменения в категории T и N, а также в группировку по стадиям, что совпадает со Специальными комментариями FIGO по раку вульвы (2009). Нами приведены обе классификации TNM и группировки по стадиям.

Клиническая классификация TNM (UICC, 6-е издание, 2002) [3, 6]

Критерий T (первичная опухоль)

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – карцинома *in situ* (преинвазивная карцинома).

T1 – опухоль ограничена вульвой и/или промежностью, <2 см в наибольшем измерении:

- T1a – глубина инвазии в строуму <1 мм*;
- T1b – глубина инвазии в строуму >1 мм*.

T2 – опухоль ограничена вульвой и/или промежностью, >2 см в наибольшем измерении.

T3 – опухоль любого размера, распространяющаяся на слизистую оболочку нижней трети мочеиспускательного канала и/или влагалища, или анальное кольцо.

T4 – опухоль любого размера, распространяющаяся на одну из следующих структур: слизистая оболочка верхних 2/3 мочеиспускательного канала и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки и/или фиксированная к костям таза.

Состояние регионарных ЛУ (N)**

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ.

N0 – отсутствие метастазов в регионарных ЛУ.

N1 – метастазы в регионарных ЛУ с одной стороны.

N2 – метастазы в регионарных ЛУ с двух сторон.

Критерий M (отдаленные метастазы)

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – отсутствие отдаленных метастазов.

M1 – отдаленные метастазы (в том числе метастазы в тазовых ЛУ):

- M1a – метастазы в тазовых ЛУ;
- M1b – другие отдаленные метастазы.

* Глубина инвазии определяется как измерение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного сосочка дермы до самой глубокой точки инвазии.

** При гистологическом анализе материала паховой лимфаденэктомии должно быть исследовано ≥6 ЛУ, а при тазовой лимфаденэктомии – ≥10 ЛУ.

Клиническая классификация TNM (UICC, 7-е издание, 2010) [5]

Критерий T (первичная опухоль)

Tx – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 – первичная опухоль не определяется.

Tis – карцинома *in situ* (преинвазивная карцинома).

T1 – опухоль ограничена вульвой и/или промежностью:

- T1a – опухоль ≤2 см в наибольшем измерении с глубиной инвазии в строуму ≤1 мм*;
- T1b – опухоль >2 см в наибольшем измерении или с глубиной инвазии в строуму >1 мм*.

T2 – опухоль любого размера, распространяющаяся на слизистую оболочку нижней трети мочеиспускательного канала и/или влагалища, или анальное кольцо.

T3 – опухоль любого размера, распространяющаяся на слизистую оболочку верхних 2/3 мочеиспускательного канала и/или мочевого пузыря, и/или прямой кишки, и/или фиксированная к костям таза.

Состояние регионарных ЛУ (N)**

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных ЛУ.

N0 – отсутствие метастазов в регионарных ЛУ.

N1a – 1–2 метастатически измененных регионарных ЛУ <5 мм в наибольшем измерении.

N1b – 1 метастатически измененный регионарный ЛУ ≥5 мм в наибольшем измерении.

N2a – ≥3 метастатически измененных регионарных ЛУ <5 мм в наибольшем измерении.

N2b – ≥2 метастатически измененных регионарных ЛУ ≥5 мм в наибольшем измерении.

N2c – экстракапсулярное метастатическое поражение регионарных ЛУ.

N3 – неподвижные, изъязвленные метастатически измененные регионарные ЛУ.

Критерий M (отдаленные метастазы)

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – отсутствие отдаленных метастазов.

M1 – отдаленные метастазы, в том числе метастазы в тазовых ЛУ.

* Глубина инвазии определяется как измерение опухоли от эпителиально-стромального соединения наиболее поверхностного сосочка дермы до самой глубокой точки инвазии.

** При гистологическом анализе материала паховой лимфаденэктомии должно быть исследовано ≥6 ЛУ, а при тазовой лимфаденэктомии – ≥10 ЛУ.

Группировки по стадиям (UICC, 6-е издание, 2002 и 7-е издание, 2010) представлены в табл. 4 и 5 соответственно.

Таблица 4. Группировка по стадиям (UICC, 6-е издание, 2002)

Стадия	Критерий		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
IVA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4	Любой	M0
IVB	Любой	Любой	M1

Таблица 5. Группировка по стадиям (UICC, 7-е издание, 2010)

Стадия	Критерий		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T1, T2	N1a, N1b	M0
IIIB	T1, T2	N2a, N2b	M0
IIIC	T1, T2	N2c	M0
IVA	T1, T2,	N3	M0
	T3	Любой	M0
Любой	Любой	M1	M1

Выводы

Несмотря на огромную работу, проведенную по разработке 7-го издания клинической классификации TNM, основной целью UICC продолжает оставаться накопление унифицированной статистической информации о распространенности болезни в каждом конкретном случае. Эта информация может

оказывать помощь различным специалистам при оценке опухолевого процесса, попытке избежать разногласий в планировании и анализе результатов лечения, составлении прогноза и в итоге — способствовать дальнейшему изучению злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

1. TNM-классификация злокачественных опухолей. Пер. и ред. Н.Н. Блинова. 5-е изд. М., 1998.
2. Ohkagi H., Reifengerger G., Nomura K., Kleihues P. Brain tumours: gliomas. In: UICC prognostic factors in cancer. Gospodarowicz M.K., Henson D.E., Hutter R.V.P. et al eds. 2nd ed. NY: Wiley Liss, 2001; p. 725–43.
3. AJCC cancer staging manual. 6th ed. Greene F.L., Page D., Morrow M. et al. eds. NY: Springer, 2002.
4. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynecol Obstet 2009;105:103–4.
5. TNM classification of malignant tumours. Sobin L.H. et al. eds. 7th ed. NY: Springer-Verlag, 2010.
6. UICC. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. Sobin L.H., Wittekind Ch. Eds. NY: Wiley-Liss, 2002.

Влияние морфологических признаков рака тела матки II стадии на возникновение рецидивов и метастазов

Е.А. Мустафина, В.В. Баринов, М.А. Шабанов, В.И. Пескова, Л.И. Бокина

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Александровна Мустафина afl_nlo154@mail.ru

В статье представлены показатели возникновения рецидивов и метастазов после первичной терапии у 109 больных раком тела матки (РТМ) II стадии, находившихся на лечении в отделении гинекологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Показано распределение больных РТМ IIA и IIB стадии в зависимости от частоты развития рецидивов и метастазов, выявлены сроки их возникновения, определена средняя продолжительность жизни пациенток с развившимся у них прогрессирующим заболеванием. Рассмотрено распределение больных с рецидивами и отдельно с метастазами РТМ II стадии в зависимости от не изученных ранее морфологических характеристик первичной опухоли.

Ключевые слова: рак тела матки, шейка матки, рецидив, метастаз, морфология

Impact of the morphological signs of Stage II corpus uteri cancer on the occurrence of recurrences and metastases

E.A. Mustafina, V.V. Barinov, M.A. Shabanov, V.I. Peskova, L.I. Bokina

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

The paper gives the rates of recurrences and metastases occurring after primary therapy in 109 patients with Stage II corpus uteri cancer (CUC) treated at the Unit of Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.

The distribution of patients with Stages IIA and IIB CUC is shown by the rates of recurrences and metastases; the time of their emergence is defined; the mean survival is estimated in patients with progressive CUC. The distribution of patients with recurrent Stage II CUC and separately its metastases is considered in relation to the early unstudied morphological characteristics of primary tumor.

Key words: corpus uteri cancer, cervix uteri, recurrence, metastasis, morphology

Введение

Отдаленные результаты лечения больных раком тела матки (РТМ) в целом и II стадии, в частности, остаются не вполне удовлетворительными. До 30–40% пациенток умирают от прогрессирования заболевания, обусловленного неизлечимостью первичной опухоли, развитием рецидивов и метастазов.

В настоящее время недостаточно изучены условия возникновения регионарных и отдаленных метастазов и рецидивов заболевания при РТМ II стадии.

Существуют ограниченные данные о больных с морфохирургической II стадией РТМ (FIGO, 1988). Это связано с относительно редкой частотой выявления пациенток на данной стадии заболевания (6–16,8%), а также с тем, что анализ подобных случаев основан на кооперированных исследованиях, в которых используют различные, трудно сравнимые режимы лечения при отсутствии длительного наблюдения за судьбой больных [1–4]. По данным FIGO и других авторов, прогноз при РТМ ухудшается по мере приближения расположения опухоли к внутреннему зеву и особенно — при распространении ее на канал шейки матки (ШМ) [1, 2, 5–9].

Уровень выживаемости при РТМ II стадии, по данным литературы, варьирует от 58 до 93% [1,2,5,7–10]. При поражении ШМ вовлечение только эндометриальных желез (IIA стадия) приводит к достижению более высокой выживаемости, чем при поражении стромы последней (IIB стадия). Так, 5-летняя выживаемость при стадии IIA составляет 68–95%, а при IIB — 47–70% [5, 7–9, 11, 12].

По сведениям разных источников, показатель возникновения возврата заболевания при II стадии варьирует от 6 до 43% [9,10,13–15]. Согласно опубликованным данным, в 70–80% случаев прогрессирование возникает в течение ≤ 3 лет после установления диагноза, что подтверждает важность осуществления более пристального наблюдения за пациентками группы высокого риска в этот период [9, 13, 14, 16].

Время проявления рецидивов и метастазов, их локализация, биологические особенности первичной опухоли должны быть приняты во внимание при определении лечебной тактики, так как они во многом определяют результат терапии [1, 6, 16, 17].

Вопрос об оптимальной тактике лечения РТМ с распространением на шейку пока остается спорным, хотя существует общее мнение относительно целесообразности применения первичного хирургического стадирования [18,19]. Таким образом, появляется возможность для изучения морфологических свойств опухоли и выявления неблагоприятных факторов прогноза.

Что касается вопроса о значимости факторов прогноза при РТМ II стадии, следует отметить, что переход опухоли на ШМ является следствием неблагоприятных факторов, характеризующих первичную опухоль [20]. Распространение опухоли на ШМ вносит ряд особенностей в течение заболевания. Следовательно, при оценке прогностических факторов РТМ II стадии не следует игнорировать какие-либо из них, касающиеся как тела, так и ШМ, а необходимо рассматривать их в совокупности.

В литературе встречаются исследования, посвященные морфологическим факторам прогноза при РТМ II стадии, но нет таких работ, в которых были бы учтены все факторы в совокупности и в отношении влияния последних на возникновение рецидива и метастазов. В последнее время при ПА и ПВ стадии РТМ такие прогностические морфологические факторы, как гистологическое строение опухоли, глубина инвазии в миометрий и строму ШМ, инвазия в лимфоваскулярные области миометрия и стромы ШМ, изучались отрывочно на небольшом клиническом материале и четко не сформулированы.

Влияние таких морфологических характеристик опухоли, как степень клеточной и ядерной анаплазии, характер инвазии миометрия и ШМ, наличие очагов некроза в опухолевой ткани, плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии опухоли, на возникновение рецидивов и метастазов у больных РТМ ПА и ПВ стадии вообще не изучалось.

Ограниченность данных литературы, касающихся II стадии РТМ (FIGO, 1988), и отсутствие масштабных клинических исследований не позволяют определить точные показатели рецидивов и метастазов, установить их локализацию и сроки возникновения, а также влияние морфологических свойств опухоли на прогрессирование заболевания. Вот круг нерешенных вопросов, который послужил поводом для более углубленного изучения проблемы рецидивов и метастазов РТМ II стадии.

Материалы и методы

Материалом для ретроспективного анализа результатов лечения с целью выявления рецидивов и метастазов послужили данные 109 больных со II стадией РТМ, проходивших лечение в отделении гинекологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с обязательным не менее чем 5-летним наблюдением их после выписки. Морфологическая верификация диагноза рака

эндометрия с вовлечением ШМ осуществлена у всех пациенток при пересмотре гистологических препаратов операционного материала. Стадия РТМ определялась в соответствии с международной классификацией FIGO (1988) как ПА и ПВ, что соответствует T2AN0M0 и T2BN0M0 стадиям по системе TNM (2003).

Изучено распределение больных РТМ II стадии в целом и ПА и ПВ стадии в отдельности в зависимости от частоты возникновения рецидивов и метастазов, сроков их развития. Также рассчитана средняя продолжительность жизни пациенток с уже развившимися рецидивами и метастазами.

Рассмотрено и проанализировано распределение больных с рецидивами и отдельно — с метастазами РТМ II стадии в зависимости от морфологических признаков первичной опухоли (морфологическая структура, характер и глубина инвазии в миометрий и строму ШМ, степень клеточной и ядерной анаплазии, инвазия в лимфоваскулярные области миометрия и ШМ, плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии и наличие очагов некроза).

Результаты и обсуждение

Из 109 больных РТМ II стадии, включенных в исследование, рецидивы и метастазы отмечены у 35 (32,1%) пациенток. Из них у 8 (7,3%) больных диагностированы рецидивы заболевания, у 24 (22%) — метастазы, у 3 (2,8%) — сочетание рецидива и метастазов. Как следует из изложенного выше, при II стадии РТМ метастазы возникали в 3 раза чаще, чем рецидивы.

Больные с прогрессированием заболевания распределились следующим образом: ПА стадия — 7 (21,8%), ПВ — 28 (36,4%) пациенток (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных РТМ II стадии в зависимости от частоты возникновения рецидивов и метастазов

Стадия	Число больных (%)		
	с рецидивами	с метастазами	с сочетанием
II	8 (7,3)	24 (22)	3 (2,8)
ПА	1 (3,1)	5 (15,6)	1 (3,1)
ПВ	7 (9,1)	19 (24,7)	2 (2,6)

При ПА стадии РТМ рецидив обнаружен только у 1 (3,1%) больной, что практически в 5 раз меньше, чем число выявленных метастазов — у 5 (15,6%) пациенток; сочетание последних зафиксировано в 1 (3,1%) случае. При ПВ стадии РТМ рецидив заболевания диагностирован более чем в 2 раза реже, чем метастазы — у 7 (9,1%) и 19 (24,7%) больных соответственно, сочетание рецидива и метастазов имело место в 2 (2,6%) наблюдениях.

При сопоставлении полученных данных установлено, что рецидивы встречались в 3, а метаста-

зы — почти в 2 раза чаще при ПВ, нежели при ПА стадии.

После первичного лечения больных РТМ II стадии метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) зарегистрировано у 12 (11%) из них, при этом у 6 пациенток затронута область подвздошных ЛУ, у 2 — парааортальных, у 4 — обе этих области. Метастазы в печень диагностированы у 1 (0,9%) больной, в легкие — у 4 (3,7%), во влагалище — у 1 (0,9%) и множественные — у 6 (5,5%) пациенток (табл. 2).

Таблица 2. Сроки развития рецидивов и метастазов у больных РТМ II стадии

Показатель	Число больных		Средние сроки развития метастазов, мес
	абс.	%	
Локализация метастазов:			
ЛУ	12	11	9,5 ± 2,4
легкие	4	3,7	14,5 ± 4,6
печень	1	0,9	9
влагалище	1	0,9	10
множественные метастазы	6	5,5	17,5 ± 6,8
Всего...	24	22	12,3 ± 2,1
Наличие рецидива	8	7,3	28,5 ± 7,2
Сочетание рецидива и метастазов	3	2,8	9,3 ± 6,1

При ПА стадии метастатическое поражение легких зарегистрировано у 1 (3,1%) больной, ЛУ — у 2 (6,3%) и множественные метастазы — также у 2 (6,3%) пациенток.

При ПВ стадии РТМ метастазы в ЛУ выявлены у 10 (13%) больных, в легкие — у 3 (3,9%), в печень — у 1 (1,3%), во влагалище — также у 1 (1,3%) пациентки, множественные метастазы имели место в 4 (5,2%) случаях.

С учетом данных, представленных в табл. 2, получены следующие результаты: средний срок развития метастазов при РТМ II стадии составил 12,3 ± 2,1 мес, появления метастазов в ЛУ — 9,5 ± 2,4, в легкие — 14,5 ± 4,6, в печень — 9, во влагалище — 10, множественных — 17,5 ± 6,8. Следовательно, в наиболее ранние сроки развиваются метастазы в печени и ЛУ.

Следует отметить, что средние сроки возникновения метастазов при ПА и ПВ стадии практически одинаковы.

Средний срок возникновения рецидивов РТМ II стадии составил 28,5 ± 7,2 мес. При ПА стадии рецидив был выявлен только у 1 больной через 14 мес после проведения ей первичного лечения. При ПВ стадии данный показатель был равен 30,8 ± 8,4 мес.

Средний срок одновременного развития рецидивов и метастазов при II стадии РТМ составил 9,3 ± 6,1, при ПА и ПВ стадии — 14 и 7 ± 1,3 мес соответственно. Однако необходимо также подчеркнуть, что сочетание рецидива и метастазов диагностировано только у 1 больной при ПА и у 2 — при ПВ стадии.

Нам представилось целесообразным рассмотреть распределение пациенток с рецидивами и метастазами РТМ с переходом на ШМ в зависимости от морфологических признаков заболевания. Поскольку определение значения основных признаков заболевания при подразделении данной группы пациенток на ПА и ПВ стадии не представляется возможным из-за малого числа наблюдений в каждой группе, нами проведен только анализ морфологических характеристик у больных с рецидивами и метастазами РТМ II стадии в совокупности.

В зависимости от морфологической структуры РТМ II стадии отмечено следующее распределение пациенток с рецидивами по данному признаку. Случаев развития высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы не зафиксировано, умереннодифференцированная наблюдалась у 3 (37,5%) пациенток, низкодифференцированная — у 1 (12,5%) и эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией — у 2 (25%). Редкие формы РТМ (светлоклеточная аденокарцинома) выявлены у 2 (25%) больных.

В группе пациенток с метастазами РТМ II стадии высокодифференцированная эндометриоидная аденокарцинома имела место у 3 (12,5%) больных, умереннодифференцированная — у 4 (16,7%), низкодифференцированная — у 3 (12,5%). Эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией отмечена у 8 (33,3%) пациенток. Редкие гистологические формы РТМ диагностированы у 6 (25%) больных: светлоклеточная аденокарцинома — у 3, железисто-плоскоклеточный рак — у 2, серозная аденокарцинома — у 1 пациентки.

Таким образом, как при рецидивах, так и при метастазах РТМ II стадии более чем 50% гистологических заключений приходится на редкие гистологические формы РТМ и эндометриоидную аденокарциному с плоскоклеточной метаплазией.

При анализе распределения больных с прогрессированием РТМ II стадии в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий установлено, что при рецидивах в 1 (12,5%) случае опухоль локализовалась в пределах эндометрия, в 2 (25%) — глубина инвазии была <0,5 см, еще в 2 (25%) — 0,5–1 см, в 3 (37,5%) — >1 см; при метастазах эти показатели составили 2 (8,3%), 1 (4,2%), 7 (29,2%) и 14 (58,3%) соответственно (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных с рецидивами и метастазами РТМ II стадии в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий и ШМ

Локализация и глубина инвазии опухоли, см	Число больных			
	с рецидивами		с метастазами	
	абс.	%	абс.	%
Миометрий:				
в пределах эндометрия	1	12,5	2	8,3
<0,5	2	25	1	4,2
0,6–1	2	25	7	29,2
>1	3	37,5	14	58,3
ШМ:				
в пределах эндоцервикальных желез	1	12,5	5	20,8
<0,5	2	25	5	20,8
0,6–1	3	37,5	8	33,4
>1	2	25	6	25

Таким образом, преобладали больные, у которых глубина инвазии РТМ составляла >1 см, причем наиболее высоким этот показатель был у пациенток с метастазами. В подтверждение последнему следует отметить, что средняя глубина инвазии в миометрий у больных с рецидивами и метастазами составила $10,8 \pm 0,63$ мм по сравнению с $7,2 \pm 0,52$ мм при отсутствии прогрессирования заболевания. При ПА стадии данные показатели составили $7,9 \pm 1,4$ и $6,2 \pm 0,9$ мм, а при ПВ — $11,7 \pm 1,3$ и $7,7 \pm 0,7$ мм соответственно. Разница показателей инвазии в миометрий у больных с/без прогрессирования заболевания при ПА и ПВ стадии статистически достоверна ($p < 0,05$).

В ходе оценки распределения пациенток с прогрессированием РТМ II стадии в зависимости от глубины инвазии опухоли в ШМ выявлено, что рецидив заболевания возник у 1 (12,5%) больной при вовлечении в опухолевый процесс только эндоцервикальных желез, т.е. при ПА стадии, у 2 (25%) — при инвазии в ШМ <0,5 см, у 3 (37,5%) — 0,6–1 см и у 2 (25%) — при врастании опухоли >1 см. Метастазы развились у 5 (20,8%) пациенток при распространении опухоли на эндоцервикальные железы (ПА стадия), у 5 (20,8%) — при инвазии в ШМ на глубину <0,5 см, у 8 (33,4%) — 0,6–1 см и у 6 (25%) — с прорастанием в строму ШМ >1 см (см. табл. 3). Следовательно, при рецидивах, так же как и при метастазах РТМ II стадии, преобладали больные, у которых глубина инвазии опухоли в ШМ превышала 0,5 см. При врастании РТМ в строму ШМ, т.е. при ПВ стадии, средняя глубина поражения последней у пациенток без прогрессирования заболевания составила $5,7 \pm 0,5$ мм, а у больных с рецидивами и метастазами — $8,1 \pm 0,8$ мм.

Распределение пациенток с рецидивами и метастазами РТМ II стадии в зависимости от степени клеточной и ядерной анаплазии опухоли представлено в табл. 4. В группе больных с рецидивами заболевания низкая степень анаплазии опухоли не отмечена, умеренная диагностирована у 6 (75%) пациенток, высокая — у 2 (25%). В группе больных с метастазами РТМ II стадии низкая степень клеточной и ядерной анаплазии зафиксирована в 4 (16,6%), умеренная — в 13 (54,2%), высокая — в 7 (29,2%) случаях.

Таким образом, у пациенток с прогрессированием РТМ II стадии в большинстве наблюдений определяется умеренная степень анаплазии опухоли.

Лимфоваскулярная инвазия в миометрий у больных с рецидивами РТМ II стадии выявлена в 6 (75%) случаях, у пациенток с метастазами — в 22 (91,6%).

У больных с прогрессированием РТМ ПВ стадии инвазия в лимфоваскулярные области ШМ диагностирована в 4 (57,1%) наблюдениях при рецидивах и в 13 (68,4%) — при метастазах (см. табл. 4).

При анализе характера инвазии опухоли в миометрий установлено, что у больных с рецидивами и мета-

Таблица 4. Распределение больных с рецидивами и метастазами РТМ II стадии в зависимости от морфологической характеристики опухоли

Морфологическая характеристика опухоли	Число больных			
	с рецидивами		с метастазами	
	абс.	%	абс.	%
Степень клеточной и ядерной анаплазии:				
низкая	—	—	4	16,6
умеренная	6	75	13	54,2
высокая	2	25	7	29,2
Лимфоваскулярная инвазия в миометрий:				
есть	6	75	22	91,6
нет	2	25	2	8,4
Лимфоваскулярная инвазия в ШМ:				
есть	4	57,1	13	68,4
нет	3	42,9	6	31,6
Характер инвазии опухоли в миометрий:				
инфильтративный	7	87,5	22	91,6
оттесняющий	1	12,5	2	8,4
Характер инвазии опухоли в ШМ при ПВ стадии:				
инфильтративный	6	85,7	15	78,9
оттесняющий	1	12,5	4	12,1
Плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии:				
высокая	6	75	13	54,2
низкая	2	25	11	45,8
Очаги некроза в опухоли:				
есть	5	62,5	15	62,5
нет	3	37,5	9	37,5

стазами РТМ II стадии (см. табл. 4) превалировал инфильтративный тип распространения по сравнению с оттесняющим (87,5 и 12,5; 91,6 и 8,4% соответственно).

У всех 7 пациенток с рецидивами и метастазами РТМ IIA стадии обнаружена инфильтрация слизистой оболочки цервикального канала в виде сплошного пласта.

При оценке характера инвазии опухоли в строму ШМ у больных с рецидивами и метастазами РТМ IIB стадии (см. табл. 4) выявлено преобладание инфильтративного типа врастания (87,5 и 78,9% соответственно).

При изучении распределения пациенток с прогрессированием РТМ II стадии в зависимости от плотности микрососудов в зоне наибольшей инвазии опухоли отмечено, что при рецидивах высокая плотность встречается у 6 (75%) больных, низкая — у 2 (25%), при метастазах — у 54,2 и 45,8% соответственно.

В зависимости от наличия очагов некроза в опухоли больные с рецидивами и метастазами РТМ II стадии распределились одинаково (см. табл. 4). Так, данный морфологический признак присутствовал у 5 (62,5%) пациенток с рецидивами и у 15 (62,5%) — с метастазами.

Заслуживает внимания анализ значимости основных морфологических признаков заболевания при одномоментном развитии рецидива и метастазов. Как уже отмечалось, такое сочетание наблюдалось у 3 больных с прогрессированием РТМ II стадии.

По степени дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы больные распределились следующим образом: у одной пациентки наблюдалась аденокарцинома умеренной, у другой — низкой степени дифференцировки и у третьей — эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией. Лимфоваскулярная инвазия в миометрий диагностирована в 3 случаях, а инвазия в просветы кровеносных и лимфатических сосудов ШМ — в 2. Глубина инвазии мышечной оболочки матки не превышала 0,5 см у 1 пациентки и у 2 больных была от 0,5 до 1 см. Поражение только эндоцервикальных желез выявлено у 1 пациентки (IIA стадия), у других 2 больных опухоль врастала в строму ШМ на глубину от 0,5 до 1 см. Умеренная степень клеточной и ядерной анаплазии опухоли зафиксирована в 1 наблюдении, высокая — в 2. Инфильтративный характер инвазии в миометрий и ШМ отмечен у 3 и 2 пациенток соответственно. Высокая плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии и наличие очагов некроза в опухоли выявлены у 2 больных.

Средняя продолжительность жизни пациенток с рецидивами РТМ II стадии составила $38,4 \pm 8,1$ мес (табл. 5).

В ходе анализа средней продолжительности жизни больных РТМ II стадии после появления у них метастазов различной локализации отмечено, что при поражении ЛУ этот показатель равен $9,8 \pm 4,1$ мес, легких — $11,6 \pm 5,8$, печени — 8, метастазах во влагалище — 9

и при множественном поражении — $10,9 \pm 6,3$ мес. Таким образом, средняя продолжительность жизни пациенток при различном метастатическом поражении составила $10,8 \pm 3,1$ мес (см. табл. 5).

Таблица 5. Средняя продолжительность жизни больных РТМ II стадии с развившимися рецидивами и метастазами

Показатель	Средние сроки выживаемости, мес
Локализация возврата заболевания:	
ЛУ	$9,8 \pm 4,1$
легкие	$11,6 \pm 5,8$
печень	8
влагалище	9
множественные метастазы	$10,9 \pm 6,3$
Всего...	$10,8 \pm 3,1$
Наличие рецидивов	$38,4 \pm 8,1$
Сочетание рецидивов и метастазов	$7,1 \pm 4,8$

Заключение

По итогам проведенного исследования установлено, что при РТМ II стадии прогрессирование заболевания развивается практически у каждой третьей (32,1%) больной и не позднее 3 лет после установления диагноза, что подтверждает важность осуществления более пристального наблюдения за пациентками группы высокого риска в этот период. Столь неудовлетворительные отдаленные результаты лечения указывают на актуальность проблемы терапии рака эндометрия с переходом на ШМ.

Благодаря проведению ретроспективного анализа выявлен ряд неблагоприятных морфологических признаков, оказывающих влияние на возникновение рецидивов и метастазов у больных РТМ II стадии: редкие гистологические формы РТМ и эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией, инфильтративный характер инвазии в миометрий и строму ШМ, глубина инвазии опухоли в миометрий >1 см и строму ШМ $>0,5$ см, умеренная и высокая степень клеточной и ядерной анаплазии опухоли, наличие инвазии в лимфоваскулярные области в миометрии и ШМ, высокая плотность микрососудов в зоне наибольшей инвазии и присутствие очагов некроза в опухоли.

Время появления рецидивов и метастазов, их локализация, морфологические особенности первичной опухоли должны быть приняты во внимание при определении лечебной тактики, так как они во многом определяют результат терапии.

Следует отметить, что остается открытым вопрос о возможности применения более агрессивного лечения в группах больных РТМ II стадии с неблагоприятными морфологическими признаками, в связи с чем необходимо проведение дальнейших исследований, основанных на большом проспективном материале.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневский А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. СПб., 1993.
2. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. СПб.: Гиппократ, 1992.
3. Blake P., Lodge N., AHern R. An audit of outcome of adjuvant post-operative radiotherapy for 52 women with stage II carcinoma of endometrium. *Br J Radiol* 2000;73:987–93.
4. Novak's Gynecology. Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A. eds. London: Williams and Wilkins, 2002.
5. Баринов В.В. Рак тела матки (диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис. ... д-р мед. наук. М., 1999.
6. Козаченко В.П. Рак матки. М., 1983.
7. Cornelson T.L., Trimble E.L., Kosary C.L. SEER Data, Corpus Uteri Cancer: Treatment trends versus survival for FIGO stage II, 1988–1994. *Gynecol Oncol* 1999;74:350–5.
8. Descamps P., Body G., Calais G. et al. Stage I and II endometrial cancer, should lymphadenectomy still be done? *Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;24:794–801.
9. Eltabbakh G.H., Alison D. Survival of women with surgical stage II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74:80–5.
10. Feltmate C.M., Duska L.R., Chiao Y. et al. Predictors of recurrence in surgical stage II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;73:407–11.
11. Lanciano R.M., Corn B.W., Schultz D.J. et al. The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. *Radiother Oncol* 1993;28:189–96.
12. Morrow C.P., Curtin J.P. Gynecologic cancer surgery. NY, 1996; p. 569–97.
13. Boente M.P., Orandi Y.A., Yordan E.L. et al. Recurrence patterns and complications in endometrial carcinoma with cervical involvement. *Am Surg Oncol* 1995;2:138–44.
14. Boothby R.A., Carlson J.A., Neiman W. et al. Treatment of stage II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;33:204–8.
15. Jereczek-Fossa B., Badzio A., Jassem J. Surgery followed by radiotherapy in endometrial cancer: analysis of survival and patterns of failure. *Int Gynecol Cancer* 1999;9:285–94.
16. Бокина Л.И. Рецидивы и метастазы рака тела матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
17. Wright J.D., Fiorelli J., Kansler A.L. et al. Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(4).
18. Andersen E.S. Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and the results of treatment. *Gynecol Oncol* 1990;38:220–3.
19. Lanciano R.M., Curran W.J., Greven K.M. et al. Influence of grade, histologic subtype and timing of radiotherapy on outcome among patients with stage II carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1990;39:368–73.
20. Morrow C.P., Brain N.B., Roberts J. et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55–65.

Особенности клиники, диагностики и лечения эпителиоидной трофобластической опухоли

Д.А. Лисаев, Б.О. Толочков, Е.Е. Махова, И.В. Маркина
 ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; кафедра онкологии ФПДО МГМСУ

Контакты: Дмитрий Андреевич Лисаев lisaev84@mail.ru

Эпителиоидная трофобластическая опухоль — чрезвычайно редкая форма трофобластической болезни, которая характеризуется высокой злокачественностью и рядом диагностических особенностей: длительный период времени от последней беременности и родов до начала заболевания, визуальная картина при гинекологическом обследовании, относительно низкий уровень β -хорионического гонадотропина и определение при иммуногистохимическом исследовании диффузной экспрессии клетками опухоли цитокератинов-7 (+++) и -18 (+++), p63 (ядерная ++), E-cadherin (+++), EGFR (+), CD-117(++), фокальной экспрессии этими клетками ХГ(++) и PLAP(+).

Ключевые слова: эпителиоидная трофобластическая опухоль, плоскоклеточный рак шейки матки, промежуточный трофобласт

Epithelioid trophoblastic tumor: Clinical presentation, diagnosis, and treatment

D.A. Lisayev, B.O. Toloknov, E.E. Makhova, I.V. Markina
 N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Department of Oncology,
 Moscow State University of Medicine and Dentistry

Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) is a rare form of trophoblastic disease, which is characterized by high malignancy and a number of diagnostic features: a long interval between the last pregnancy and labor and the onset of the disease; a visual pattern at gynecological examination, relatively low β -chorionic gonadotropin (CG) levels, as well as the diffuse expression of cytokeratins-7 (+++) and -18 (+++), p63 (nuclear ++), E-cadherin (+++), EGFR (+), and CD-117(++) by tumor cells, as determined by immunohistochemical assay, and focal expression of CG (++) and PLAP (+) by these cells.

Key words: epithelioid trophoblastic tumor, squamous cell carcinoma of the cervix uteri, intermediate trophoblast

К редким трофобластическим опухолям относят трофобластическую опухоль плацентарного ложа (ОПЛ) и эпителиоидную трофобластическую опухоль (ЭТО), которые характеризуются высокой степенью злокачественности и имеют свои особенности диагностики и лечения.

По данным О. Fadare и соавт. [1], до сегодняшнего дня в мировой литературе описано всего около 90 наблюдений этой опухоли, что подтверждает ее чрезвычайную редкость.

Впервые ЭТО была описана в 1994 г. М.Т. Mazur и R.J. Kurman [2], когда при вскрытии трупа пациентки, получавшей длительную противоопухолевую терапию по поводу хориокарциномы и погибшей от прогрессирования заболевания, в ее легких были обнаружены метастазы необычного строения. Только через 4 года, в 1998 г. I.M. Shih и R.J. Kurman [3] после изучения клинико-патологических и иммуногистохимических особенностей этой опухоли дали более подробную ее характеристику.

По данным С. Ло и соавт. [4], ЭТО чаще встречается у женщин в репродуктивном периоде (средний возраст 15–48 лет) с нормально протекавшей беременностью и родами в анамнезе, хотя описаны также наблюдения о возникновении этого заболевания у пациенток, находящихся в периодах перименопаузы. Приблизительно в 14% случаев опухоль развивается после спонтанного аборта, в 18% — после пузырного заноса и в большинстве наблюдений — 68% — после нормально протекавшей беременности и родов. Средний временной интервал между предшествовавшей беременностью и началом заболевания достаточно длительный и составляет 6,2 года (от 1 года до 18 лет).

В 2005 г. в Йельском медицинском университете (США), госпитале Святого Рафаэля (США) и Миланском национальном институте опухолей (Италия) был проведен анализ данных 5 больных с ЭТО. Пациентки находились в активном репродуктивном периоде (средний возраст 38,4 года) и у всех,

кроме одной, были жалобы на кровянистые выделения из половых путей, которые появлялись в период от 3 до 18 лет после предшествовавшей беременности. Одна больная наблюдалась по поводу аменореи. Повышение уровня β -хорионического гонадотропина (β -ХГ) в сыворотке крови отмечено только в 4 наблюдениях. В 3 случаях опухоль локализовалась в эндоцервиксе и в 2 — в теле матки. Необходимо отметить, что иммуногистохимически во всех 5 наблюдениях клетки опухоли были фокально позитивны для человеческого плацентарного лактогена и β -ХГ. Также имело место окрашивание ядер опухолевых клеток на р63. Все пациентки подверглись экстирпации матки с последующим назначением различных режимов химиотерапии (ХТ). Трое из них прожили после лечения 3, 7 и 16 лет без рецидивов и метастазов. У 1 больной через 1 мес после лечения были обнаружены метастазы в легких, еще 1 пациентка, несмотря на проводимую терапию, погибла от прогрессирования заболевания через 8 мес после установки диагноза. Следует отметить, что необычная визуальная картина ЭТО схожа с картиной плоскоклеточного рака (см. рисунок, а), что часто ставит клиницистов в тупик, особенно когда опухоль локализуется в шейке матки (табл. 1) [1].

Наиболее распространенным симптомом эпителиоидной опухоли, так же как и при любой другой разновидности трофобластической болезни, является кровотечение из половых путей. При этом отмечается незначительное повышение уров-

ня β -ХГ в сыворотке крови. По данным К.Т. Куо и соавт. [5], важной особенностью этой опухоли является ее локализация, отличная от всех других трофобластических опухолей: наиболее часто опухолевый узел располагается в нижнем сегменте матки, в связи с чем врачи нередко принимают эту опухоль за плоскоклеточный рак шейки матки (РШМ). Описаны случаи появления опухолевых узлов, часто являвшихся метастазами, в широкой связке матки, фаллопиевых трубах, тонкой кишке и легких. При этом частота метастазирования достигала 25% [6].

Трофобластическая ОПЛ и ЭТО возникают преимущественно из промежуточного трофобласта, находящегося на стадии развития между примитивным цитотрофобластом и высокодифференцированным синцитиотрофобластом, который в зависимости от локализации в матке подразделяют на 3 типа: трофобласт плацентарного ложа, ворсинчатый и хорионический виды. Последний тип трофобласта встречается как в нормальном плацентарном ложе, так и в ОПЛ, а также в хориокарциноме матки и ЭТО. Необходимо отметить, что ЭТО имеет схожую микроскопическую картину с трофобластической ОПЛ, но существует ряд особенностей, делающих данную опухоль отличной от других форм трофобластической болезни. ЭТО, так же как и ОПЛ, присущ узловый характер роста. В процессе прогрессирования заболевания опухолевые клетки образуют скопления в виде шнуров или тяжей, но, несмотря на то, что основная мас-

Таблица 1. Клинико-патологические параметры ЭТО

Клинико-патологические параметры ЭТО	Пациентка, №				
	1	2	3	4	5
Возраст, годы	44	42	29	35	42
Симптомы при поступлении	Кровянистые выделения из половых путей	Менометроррагия	Не было	Менометроррагия	Аменорея
Послеоперационный диагноз	Плоскоклеточный рак	Высокодифференцированная трофобластическая опухоль	Трофобластическая ОПЛ	Трофобластическая ОПЛ	Мезотелиома
Год установки диагноза	1987	1997	1991	2000	2004
Размер опухоли в матке, см	4	2,5	2,4	4	3
Анатомическая локализация	Эндоцервикс	Эндоцервикс и нижний сегмент тела матки	Тело матки	Тело матки	Эндоцервикс и шейка матки
Ki-67, %	10	30	86	50	Не выявлен
Выживаемость	Безрецидивное течение — 16 лет	Безрецидивное течение — 7 лет	Умерла через 7 мес после лечения	Безрецидивное течение — 3,25 года	Обнаружены метастазы в легких через 1 мес после лечения

са опухоли представлена эпителиоидными клетками, часто встречаются клетки промежуточного трофобласта хорионического типа, при этом кровеносные сосуды, в отличие от таковых при ОПЛ, не поражаются. Цитоплазма опухолевых клеток преимущественно эозинофильная или прозрачная. Одной из основных морфологических особенностей ЭТО является наличие в структуре опухоли очагов некроза и гиалиноподобного матрикса, напоминающего кератин, который определяется обычно при плоскоклеточном РШМ (см. рисунок, б, в). Существование этих особенностей осложняет постановку правильного диагноза и требует высокой квалификации патоморфолога [7].

Алгоритм диагностики этой редкой формы ТО включает биохимический анализ крови, анализ на определение в сыворотке крови уровня β -ХГ, выполнение ультразвукового и гистологического исследований, компьютерной томографии. При этом особенно важным является иммуногистохимическое исследование, поскольку иммуногистохимическая картина ЭТО отличается от картины хориокарциномы матки, но похожа на таковую при ОПЛ. Имеется в виду позитивное окрашивание клеток эпителиоидной опухоли для ингибина- α и цитокератина-18. Кроме того, ЭТО экспрессирует Е-кадгерин, человеческий плацентарный лактоген, ХГ, PLAP и Mel-CAM [3].

Наиболее распространенным симптомом эпителиоидной опухоли, так же как и при любой другой разновидности трофобластической болезни, является кровотечение из половых путей. При этом отмечается незначительное повышение уровня β -ХГ в сыворотке крови. По данным К.Т. Куо и соавт. [5], важной особенностью этой опухоли является ее локализация, отличная от всех других трофобластических опухолей: наиболее часто опухолевый узел располагается в нижнем сегменте матки, в связи с чем врачи нередко принимают эту опухоль за плоскоклеточный рак шейки матки (РШМ). Описаны случаи появления опухолевых узлов, часто являвшихся метастазами, в широкой связке матки, фаллопиевых трубах, тонкой кишке и легких. При этом частота метастазирования достигала 25% [6].

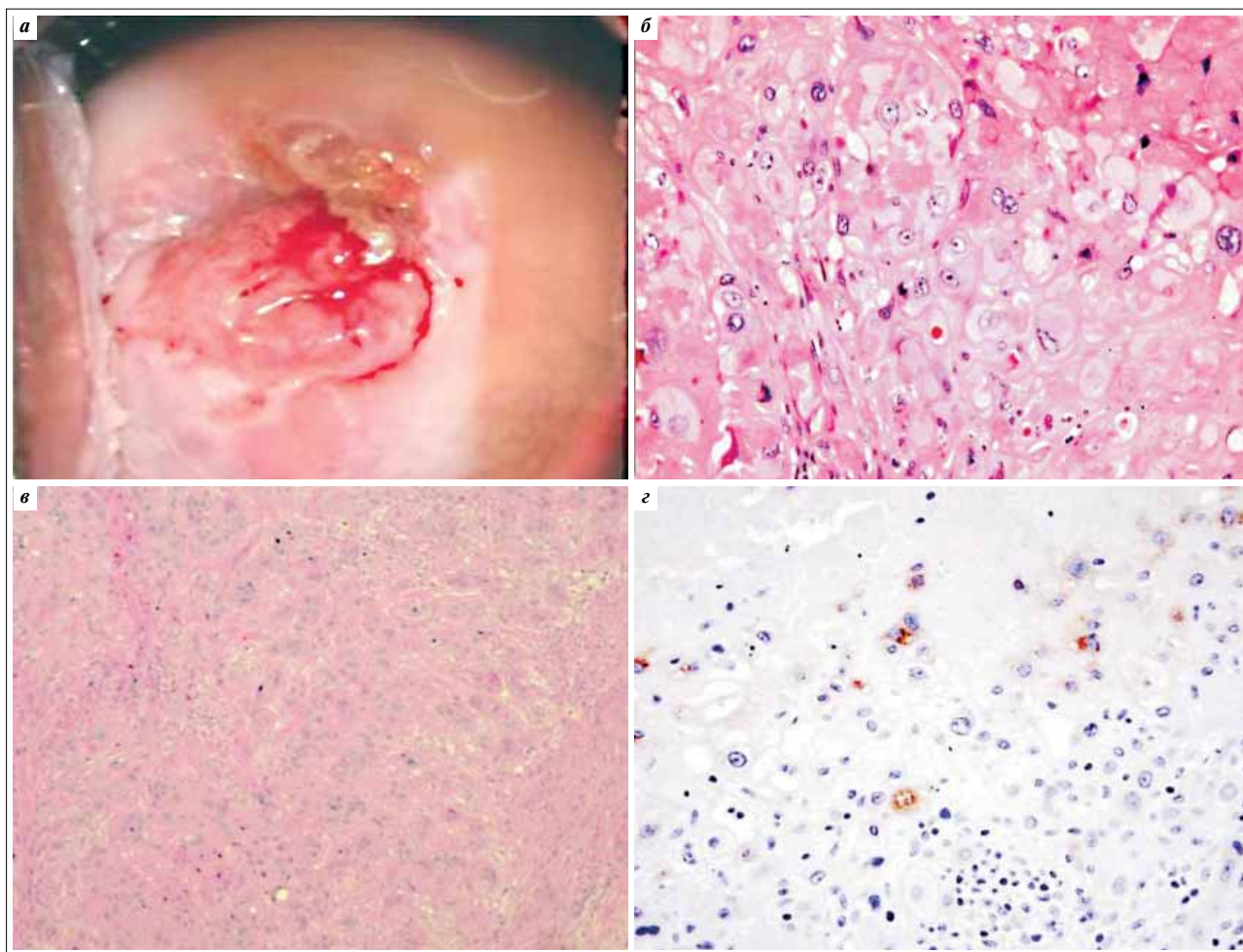
Трофобластическая ОПЛ и ЭТО возникают преимущественно из промежуточного трофобласта, находящегося на стадии развития между примитивным цитотрофобластом и высококодифференцированным синцитиотрофобластом, который в зависимости от локализации в матке подразделяют на 3 типа: трофобласт плацентарного ложа, ворсинчатый и хорионический виды. Последний тип трофобласта встречается как в нормальном плацентарном ложе, так и в ОПЛ, а также в хориокарциноме

матки и ЭТО. Необходимо отметить, что ЭТО имеет схожую микроскопическую картину с трофобластической ОПЛ, но существует ряд особенностей, делающих данную опухоль отличной от других форм трофобластической болезни. ЭТО, так же как и ОПЛ, присущ узловой характер роста. В процессе прогрессирования заболевания опухолевые клетки образуют скопления в виде шнуров или тяжей, но, несмотря на то, что основная масса опухоли представлена эпителиоидными клетками, часто встречаются клетки промежуточного трофобласта хорионического типа, при этом кровеносные сосуды, в отличие от таковых при ОПЛ, не поражаются. Цитоплазма опухолевых клеток преимущественно эозинофильная или прозрачная. Одной из основных морфологических особенностей ЭТО является наличие в структуре опухоли очагов некроза и гиалиноподобного матрикса, напоминающего кератин, который определяется обычно при плоскоклеточном РШМ (см. рисунок, б, в). Существование этих особенностей осложняет постановку правильного диагноза и требует высокой квалификации патоморфолога [7].

Алгоритм диагностики этой редкой формы ТО включает биохимический анализ крови, анализ на определение в сыворотке крови уровня β -ХГ, выполнение ультразвукового и гистологического исследований, компьютерной томографии. При этом особенно важным является иммуногистохимическое исследование, поскольку иммуногистохимическая картина ЭТО отличается от картины хориокарциномы матки, но похожа на таковую при ОПЛ. Имеется в виду позитивное окрашивание клеток эпителиоидной опухоли для ингибина- α и цитокератина-18. Кроме того, ЭТО экспрессирует Е-кадгерин, человеческий плацентарный лактоген, ХГ, PLAP и Mel-CAM [3].

В связи с тем что ЭТО является чрезвычайно редкой разновидностью трофобластической болезни, довольно сложно точно описать ее биологическое поведение. Тем не менее на основании результатов исследования, проведенного I.M. Shih и R.J. Kurman [3], можно заключить, что метастатический потенциал этой опухоли приближается к таковому при трофобластической ОПЛ. При этом следует отметить, что ЭТО, так же как и ОПЛ, малочувствительна к воздействию ХТ, в связи с чем хирургический метод лечения занимает важное место в комплексе лечебных мероприятий данной патологии [7].

Таким образом, основными особенностями ЭТО являются относительно невысокие уровни β -ХГ, диффузная экспрессия клетками опухоли цитокератинов-7 и -18, p63, hPL, ингибина- α (см. рисунок, г), Mel-CAM, CD-117, фокальная экспрессия этими клетками ХГ и PLAP (табл. 2) [1].



Визуальная картина ЭТО: а – разрушенная опухолью шейка матки; б – островки клеток промежуточного трофобласта в опухоли окружены очагами фибриноидного некроза; в – окраска гематоксилин-эозином, х250. Микроскопически опухоль напоминает плоскоклеточный РШМ; г – ИГХ-исследование, экспрессия ингибина-а в клетках опухоли

Таблица 2. Дифференциальная диагностика трофобластических опухолей с помощью ИГХ-исследования

Показатель	ЭТО	Опухоль		
		Трофобластическая ОПЛ	Хориокарцинома	Плоскоклеточный РШМ
p63	+	-	+/-	+
Цитокератин-18	+	+	+	-
Ингибин-а	+	+	+/-	-
hPL	+/-	+	+/-	-
MeI-CAM	+/-	+	+	-
βhCG	+/-	+/-	+	-

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина за последние 10 лет наблюдались только 3 пациентки с диагнозом ЭТО, который был поставлен на основании гистологического и последующего иммуногистохимического исследований.

В качестве примера приводим одну из историй болезни.

Пациентка И., 31 год, обратилась в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в сентябре 2004 г. по поводу перенесенного пузырного заноса.

Из анамнеза: пузырный занос – 12.09.2004 г. (гистологически верифицирован). Менструальный цикл восстановлен. 15.06.2006 г. пациентка родила здоровую девочку (беременность и роды протекали без пато-

логии). Менструальный цикл восстановился через 6 мес. В начале 2008 г. (через 2 года после родов) появились жалобы на одышку в покое, кровохарканье. При обследовании в РОНЦ им. Н.Н. Блохина патологии в органах малого таза не обнаружено, содержание β -ХГ — 477,3 мМЕ/мл. По данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии грудной клетки, выявлено образование в нижней доле левого легкого размерами 1,2 x 2 см — единственное проявление заболевания. Проводилась дифференциальная диагностика между трофобластической болезнью и периферическим раком легкого. С диагностической и лечебной целью 23.04.2008 г. больной проведена торакоскопическая резекция нижней доли левого легкого. Гистологическое заключение: метастаз хориокарциномы в легкое. Последующее иммуногистохимическое исследование с использованием антител к цитokerатинам-7, -18, -20, СКНМВ, р63, ХГ, PLAP, Е-кадгерину, рецептору эпидермального фактора роста (EGFR), CD-117 показало, что морфологическое строение новообразования соответствует ЭТО. Уровень β -ХГ через 2 нед после операции составил 3,21 мМЕ/л. Менструальный цикл восстановился.

Проведено 3 курса ХТ по схеме метотрексат + лейковорин. В настоящее время пациентка находится под наблюдением поликлиники РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Данных, подтверждающих наличие рецидива заболевания, нет.

Таким образом, ЭТО имеет ряд диагностических особенностей: длительный период времени, прошедшего от последней беременности и родов до начала заболевания; выявляемая при гинекологическом обследовании визуальная картина, схожая с таковой при плоскоклеточном РШМ; относительно низкий уровень β -ХГ и определение при иммуногистохимическом исследовании диффузной экспрессии клетками опухоли цитокератинов-7 (++++) и -18 (+++), р63 (ядерная ++), Е-кадгерина (+++), EGFR (+), CD-117(++), фокальной экспрессии этими клетками ХГ (++) и PLAP (+).

В лечении ЭТО характерной чертой является наличие широких показаний к оперативному вмешательству, что связано с малой чувствительностью опухоли к ХТ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Fadare O., Parkash V., Carcangiu M.L., Hui P. Epithelioid trophoblastic tumor: clinicopathological features with an emphasis on uterine cervical involvement. *Mod Pathol* 2006;19:75–82.
- Mazur M., Kurman R.J. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach. 2nd ed. NY: Springer, 2004.
- Shih I.M., Kurman R.J. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1393–403.
- Lo C., Low I., Tan A.L., Baranyai J. Epithelioid trophoblastic tumor: a case report. *Int J Gynecol Can* 2006;16:1473–6.
- Kuo K.T., Chen M.J., Lin M.C. Epithelioid trophoblastic tumor of the broad ligament: a case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2004;28:405–9.
- Hamazaki S., Nakamoto S., Okino T. et al. Epithelioid trophoblastic tumor: morphological and immunohistochemical study of three lung lesions. *Hum Pathol* 1999;30:1321–7.
- Allison K.H., Love J.E., Garcia R.L. Epithelioid trophoblastic tumor: Review of a rare neoplasm of the chorionic-type intermediate trophoblast. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1875–7.
- Meydanli M.M., Kucukali T., Usbutun A. et al. Epithelioid trophoblastic tumor of the endocervix: a case report. *Gynecol Oncol* 2002;87:219–24.
- Oldt R.J., Kurman R.J., Shih I.M. Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors confirms their trophoblastic origin. *Am J Pathol* 2002;161:1033–7.
- Narita F., Takeuchi K., Hamana S. et al. Epithelioid trophoblastic tumor (ETT) initially interpreted as cervical cancer. *Int J Gynecol Can* 2003;13:551–4.
- Mao T., Seidman J.D., Kurman R.J., Shih I. Cyclin E and p16 immunoreactivity in epithelioid trophoblastic tumor — an aid in differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1105–10.
- Knox S., Brooks S.E., Wong-You-Cheong J. et al. Choriocarcinoma and epithelial trophoblastic tumor: successful treatment of relapse with a hysterectomy and high-dose chemotherapy with peripheral stem cell support: a case report. *Gynecol Oncol* 2002;85:204–8.

Угроза потери фертильности у онкологических больных репродуктивного возраста и современные возможности криоконсервации овариальной ткани

А.А. Пароконная, Е.Г. Тырзина, А.А. Лушникова, М.И. Нечушкин,
Е.Б. Кампова-Полевая, И.Ю. Давыдова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Анастасия Анатольевна Пароконная ANAPARI@yandex.ru

Решение задачи сохранения репродуктивной функции у онкологических больных на сегодняшний день чрезвычайно актуально, так как противоопухолевое лечение, включающее различные комбинации лучевой и химиотерапии, оперативное вмешательство приводят к истощению овариального резерва и преждевременной менопаузе у женщин репродуктивного возраста. Авторы предлагают к рассмотрению один из методов сохранения фертильности — криоконсервацию овариальной ткани. Подробно описана методика криоконсервации, оценена ее эффективность. Данный метод, по мнению авторов, является одним из наиболее перспективных для сохранения полового материала онкологических больных.

Ключевые слова: рак, репродукция, криоконсервация овариальной ткани

Threat of fertility loss in cancer patients of reproductive age and the current feasibilities of ovarian tissue cryopreservation

A.A. Parokonnaya, E.G. Tyrsina, A.A. Lushnikova, M.I. Nechushkin, E.B. Kampova-Polevaya, I.Yu. Davydova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Science

To solve the problem of preserving reproductive function in cancer patients is very urgent today because antitumor treatment comprising different combinations of radio- and chemotherapy and surgery lead to ovarian reserve depletion and premature menopause in reproductive-aged women. The authors propose to consider one of the fertility preservation techniques — ovarian tissue cryopreservation. A procedure for cryopreservation is described in detail; its efficiency is evaluated. In the authors' opinion, this procedure is one of most promising in preserving the sexual material of cancer patients.

Key words: cancer, reproduction, ovarian tissue cryopreservation

Введение

Применение в онкологии современных диагностических и лечебных подходов позволило в последние годы значительно улучшить прогноз целого ряда заболеваний и дать надежду пациентам репродуктивного возраста в последующем иметь детей. С каждым годом все большее число онкологических больных задают вопрос о сохранении способности к деторождению. Так, 57% пациенток в возрасте до 35 лет, больных раком молочной железы (РМЖ), волнует этот вопрос в связи с лечением. Как известно, противоопухолевое лечение, включающее различные комбинации лучевой и химиотерапии, оперативное вмешательство и др., приводит к истощению овариального резерва и преждевременной менопаузе у женщин. При этом недостаточная информированность как врачей, так и пациенток о возможностях современных вспомогательных репродуктивных технологий часто не по-

зволяет решить проблему сохранения фертильности при проведении адекватного лечения.

Влияние химиотерапии на репродуктивную функцию

В современной литературе нет статистически значимых данных о числе пациенток, которые становятся бесплодными после проведенной системной терапии. И это понятно, поскольку исход лечения зависит от целого ряда факторов: от препарата, дозы, длительности и режима лечения, способа применения (перорально или внутривенно), возраста пациента, его первоначальной репродуктивной возможности и многих других причин. Химиотерапия стоит на 3-м месте (7%) по риску преждевременной недостаточности яичников при идиопатических формах, включая аутоиммунные (58%), и синдроме Шерешевского — Тернера (23%). С развитием дисфункциональных нарушений яичников ассоциируются активно применяемый в клинической практике циклофосфан и антраци-

клиновые антибиотики [1]. Антиметаболиты — метотрексат, 5-фторурацил — в меньшей степени угнетают овариальную функцию. Комбинации этих препаратов и режимы химиотерапии в различной степени соответственно оказывают влияние на овариальный резерв [2–4]. Яичники женщин в возрасте после 40 лет более подвержены отрицательному влиянию цитостатиков, а репродуктивная функция молодых пациенток более устойчива. Отчасти это можно объяснить заведомо более «мощным» запасом созревающих фолликулов. Бесплодие после химиотерапии у женщин среднего репродуктивного возраста наблюдается в 30–70%. Количество покидающих покоящийся пул примордиальных фолликулов зависит от возраста женщины, поэтому число антральных фолликулов у женщин в возрасте 20 лет в 7–10 раз больше, чем у 44-летних [5, 6].

В 2006 г. ASCO был оценен риск возникновения аменореи у онкологических больных, перенесших лечение, включающее химиотерапию. Высокому риску развития аменореи (более 80%) подвержены женщины в возрасте 40 лет и старше, получившие 6 курсов с использованием препаратов циклофосфан, метотрексат, фторурацил, доксорубин, эпирубин. Те же препараты, но используемые у женщин в возрасте 30–39 лет, ассоциируются со средним риском потери фертильности. Схемы ABVD, CHOP, CVP, CMF, CEF, CAF, применяемые у женщин в возрасте до 30 лет, ассоциируются с низким риском (менее 20%). Винкристин, метотрексат и фторурацил рассматриваются ASCO как препараты «очень низкого риска» потери фертильности. Воздействие таксанов, оксалиплатина, моноклональных антител (трастузумаб), иринотекана, ингибиторов тирозин киназы (эрлотиниб/тарцева, gefитиниб/иресса) на репродуктивную функцию пока не изучено [7].

Лучевая терапия и репродуктивная функция

Фертильность во многом зависит от возраста женщины, а также поля и общей дозы облучения. Если доза превышает 1,5 Гр, возможно временное прекращение менструаций. При дозе 4 Гр погибает приблизительно половина фолликулов в яичниках. С увеличением возраста снижается «стерилизующая» доза: 4–6 Гр у женщин в менопаузе и 20 Гр у женщин до 40 лет.

Оперативное вмешательство. Ряд онкологических заболеваний репродуктивных органов при достаточно благоприятном прогнозе требуют в ряде случаев радикального оперативного подхода с тотальным удалением органов репродукции, что соответственно ведет к полной потере фертильности.

Методы забора половых клеток для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), применяемые в практике клиник репродуктивной медицины, сегодня используются и у онкологических больных

в качестве превентивных мероприятий, позволяющих сохранить генетический материал до начала агрессивного лечения. Однако, если при программе ЭКО возможно немедленное использование полученного материала, то в случае онкологических пациентов требуется надежный способ для временного сохранения гамет. Одним из таких методов является криоконсервация овариальной ткани.

Криоконсервация ткани яичника

Современные возможности позволяют криоконсервировать овариальную ткань с последующим долгосрочным хранением в жидком азоте. Метод достаточно прост в исполнении. Забор ткани яичника выполняется лапароскопически под общей анестезией. Для увеличения доли примордиальных фолликулов (не менее 1000) рекомендуется забор достаточного количества кортикального овариального слоя яичника, что примерно соответствует его минимальному объему 50 мм³ для женщин в возрасте до 34 лет. Овариальная ткань несет в себе незрелые ооциты (примордиальные и первичные фолликулы). Для оплодотворения такие фолликулы должны пройти стадию созревания *in vivo* или *in vitro*. Ооциты из встречающихся крупных антральных фолликулов собирают и замораживают отдельно. Для дозревания фолликулов в организме (*in vivo*) размороженные фрагменты овариальной ткани обратно пересаживают женщине — или в яичники (ортотопическая аутоотрансплантация), или в другой орган (гетеротопическая аутоотрансплантация) [5, 8–14]. Для тех пациенток, у которых проведение аутоотрансплантации невозможно, возможна попытка культивирования размороженной ткани в условиях *in vitro* с последующим изолированием незрелых ооцитов. Дальнейшая программа *in vitro* maturation (IVM) представляет собой разновидность вспомогательных репродуктивных технологий, при которой заведомо незрелые ооциты проходят дозревание и инсеминацию «в пробирке», а затем полученные эмбрионы переносят в матку женщины.

Начатые еще в 2000 г. попытки трансплантации криоконсервированной овариальной ткани уже привели к рождению первых детей [11]. Так, в 2004 г. в Бельгии пациентка после перенесенной химиотерапии в результате применения этой методики родила здорового ребенка. Врачами из Израиля за последние 10 лет была криоконсервирована ткань яичников 56 пациенток с различными гематологическими заболеваниями (33 — с Ходжкинской лимфомой; 14 — не Ходжкинской лимфомой; 6 — острым лейкозом; 3 — миелоидным лейкозом) [7]. А в 2005 г. в Израиле родился ребенок после ортотопической трансплантации с последующим проведением ЭКО. Попытки гетеротопной трансплантации (под кожу или в специально созданную «сумку» в брюшной полости) находятся на

этапе эксперимента [10]. Еще одним разрабатываемым методом для развития и созревания фолликулов является метод ксенографтинга (ксенотрансплантации) [8]. На модели животных было показано, что овариальная ткань человека может восстанавливать функцию при ее переносе в яичники некоторых животных (мыши, овцы, коровы). Пересадка на время проведения противоопухолевого лечения участков яичника в орган иммуносупрессированного животного с последующим их возвращением пациентке рассматривается как один из перспективных у онкологических больных.

Собственный материал

С 2009 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН разрабатывается новое научное направление по сохранению и восстановлению репродуктивной функции онкологических больных. Его клинический аспект предполагает определение наиболее эффективных и «безопасных» методов защиты яичников от повреждающего воздействия химиопрепаратов во время лечения, в том числе рассматриваются возможности проведения фармакопротекции яичников с применением агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Кроме того, необходимо разработать критерии и методики отбора больных для криоконсервации ткани яичника. Биологическая составляющая данного направления на настоящем этапе заключается в разработке оптимальных условий криоконсервации с целью получения после размораживания максимального количества жизнеспособных и функционально активных половых клеток. Целью настоящей работы являлась медико-биологическая оценка возможности применения криоконсервации овариальных фрагментов и последующих процедур их разморозки и культивирования в условиях онкологического центра.

Криоконсервация овариальной ткани осуществлена у 4 больных РМЖ и 2 больных с пограничными опухолями яичников. Предварительно пациентками подписывалось «Информированное согласие на проведение медицинского вмешательства» (форма утверждена в РОНЦ в качестве Приложения За к приказу по РОНЦ РАМН от 24.04.2006 г. №145), где подтверждалось их согласие на использование биологических образцов в медицинских и научных целях с сохранением конфиденциальности информации и указывался экспериментальный характер проводимых манипуляций. Таким образом, полученный материал овариальной ткани не мог быть использован в качестве донорского.

Двусторонняя овариоэктомия с последующей криоконсервацией овариальной ткани осуществлялась в плане комплексного лечения РМЖ. В случаях пограничных опухолей криоконсервации подвергались участки резецированных яичников, свободные от опухоли.

Участок ткани удаленного яичника помещался во флакон со стерильной культуральной средой. В лабораториях онкогеномики и молекулярно-биологических методов исследования НИИ канцерогенеза РОНЦ была проведена витрификация полученной ткани. Для этого в стерильных условиях ткань яичника в питательной среде разделяли скальпелем на фрагменты размером 1–5 мм. Контроль полученных фрагментов осуществляли под бинокулярным микроскопом (Labovert, Leitz, Германия).

Далее иссеченные фрагменты помещали в пробирку, куда при постоянном помешивании постепенно прибавляли раствор этиленгликоля или глицерина для ступенчатого насыщения ткани. Овариальные фрагменты инкубировали в растворе глицерина еще в течение 1 ч, после чего в криопробирках по стандартной методике производили их глубокую заморозку в жидком азоте для длительного хранения. Для оттаивания криопробирку погружали на 1 мин в кипящую воду, фрагменты ткани переносили в раствор сахарозы, где инкубировали 20–30 мин при комнатной температуре. Затем дважды фрагменты отмывали раствором PBS с добавлением 10% эмбриональной сыворотки и дважды – PBS с 15% сыворотки. После чего ткань переносили в культуральную среду RPMI и инкубировали еще 15 мин.

Для оценки жизнеспособности фолликулов использовали прижизненный краситель метиленовый синий (Sigma, США), которым диффузно окрашиваются только мертвые и вступившие в апоптоз клетки (рис. 1, 2). Жизнеспособные фолликулы не окрашиваются, поскольку метиленовый синий задерживается их мембраной.

Первая оценка жизнеспособности фолликулов была проведена непосредственно после размораживания криоконсервированной овариальной ткани. Оказалось, что жизнеспособными остались 11 из 18 примордиальных фолликулов, т. е. 60%.

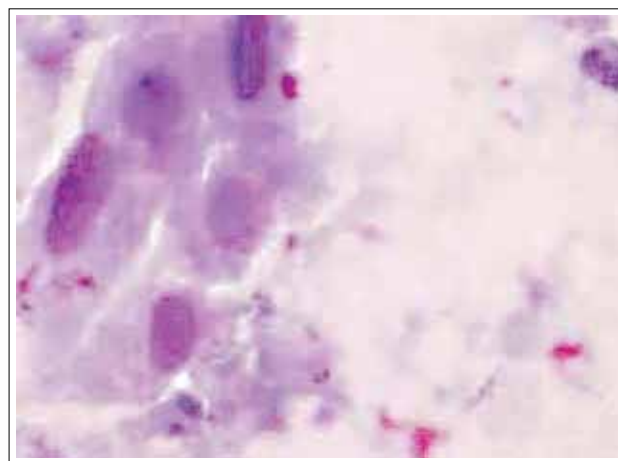


Рис. 1. Жизнеспособные фолликулы (справа). Мертвые клетки и клетки, вступившие в апоптоз (слева)

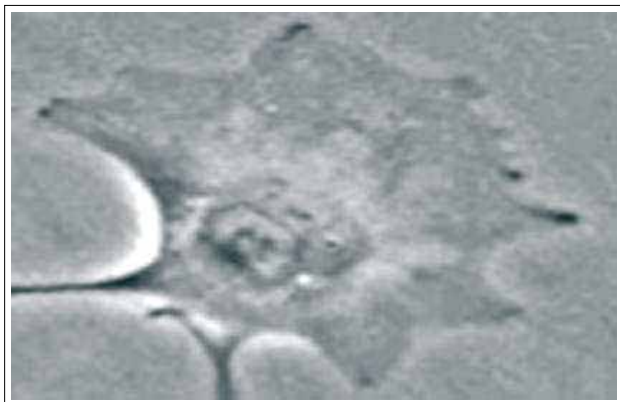


Рис. 2. Апоптоз примордиального фолликула. Фазовый контраст

Следующее определение жизнеспособности проводилось после 2-недельного культивирования фолликулов при температуре 37 °С в атмосфере влажного воздуха с 5% CO₂ в большом объеме культуральной среды F199 (RPMI), содержащей 15% эмбриональной сыворотки и антибиотик гентамицин. После 2-недельного культивирования жизнеспособность сохранили 40–50% фолликулов (3–4 фолликула в поле зрения микроскопа). Таким образом, более 1/3 фолликулов пригодны для оплодотворения после прохождения стадии созревания *in vivo* или *in vitro*. Ясно, что предлагаемая нами методика криоконсервации овариальной ткани требу-

ет не одной серии экспериментов с оценкой жизнеспособности размороженного материала.

Несомненно, эти первые результаты по криоконсервации, размораживанию и культивированию овариальной ткани в условиях *in vitro* (полученные в РОНЦ) диктуют необходимость дальнейших научных исследований, направленных на выявление и, если это возможно, минимизацию потенциально негативных последствий (генетических, цитологических, биохимических и т.д.) применения данных методик. Вместе с тем в будущем, при условии получения положительных результатов в ходе всестороннего исследования размороженных образцов, не исключается возможность использования материала, полученного подобным способом, для гетеротопической или ортотопической трансплантации.

На сегодняшний день наиболее спорными остаются вопросы о «генетической и функциональной сохранности» половых клеток, подвергшихся различным манипуляциям *in vitro*, воздействию криопротекторов и других агентов. Помимо прочего, тщательно должен быть проработан каждый из аспектов, затрагивающих этическую сторону вспомогательных репродуктивных технологий. Тем не менее начало экспериментальных работ в этом направлении открывает новые возможности и перспективы деторождения для онкологических пациенток с благоприятным прогнозом.

ЛИТЕРАТУРА

- Manger K., Wildt L., Kalden J., Manger B. Prevention of gonadal toxicity and preservation of gonadal function and fertility in young women with systemic lupus erythematosus treated by cyclophosphamide. *Genomic and proteomic in Autoimmune Diagnostics* 2006;5: 269–72.
- Lower E.E., Blau R., Gazder P. et al. The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. *J Womens Health Gend Based Med* 1999;8:949–54.
- Meirow D., Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005; (34): 21–5.
- Oktay K., Reh A., Vahdat L. Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *JCO* 2006;24:4044–6.
- Meirow D., Baum M., Yaron R., Levron J., Hardan I., Schiff E., Nagler A., Yehuda D.B. Ovarian tissue cryopreservation in hematologic malignancy: ten years' experience. *Leuk Lymphoma* 2007;48 (8):1569–76.
- Walshe J., Denduluri N., Swain S. Amenorrhea in Premenopausal Women After Adjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer J Clin Oncol* 2006; 24:5769–79.
- Lee S., Schover L., Partridge A. et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917–31.
- Левков Л. Криоконсервирование овариальной ткани человека: современное состояние. Тезисы докладов научно-практической конференции «Современные возможности вспомогательных репродуктивных технологий». СПб., 2006; с. 23–24.
- Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D. et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2006;364:1405–10.
- Oktay K., Economos K., Kan M. et al. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA* 2001;286:1490–3.
- Oktay K., Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000;342: 1919.
- Poirot C., Vacher-Lavenu M.C., Helardot P. et al. Human ovarian tissue cryopreservation: Indications and feasibility. *Hum Reprod* 2002;17:1447–52.
- Radford J.A., Lieberman B.A., Brison D.R. et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2001;357:1172–5.
- Tryde Schmidt K.L., Yding Andersen C., Starup K. Orthotopic autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue to a woman cured of cancer - follicular growth, steroid production and oocyte retrieval. *Reprod Biomed Online* 2004;8:448–53.

Роль определения молекулярно-генетических маркеров в диагностике и прогнозировании течения заболеваний шейки матки

Е.А. Свидинская, Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев

Кафедра акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Контакты: *Евгения Александровна Свидинская svidinskaya@gmail.com*

Проведено обследование и лечение 46 пациенток с различной патологией шейки матки (ШМ). Возраст обследованных варьировался от 21 до 72 лет, в среднем составил $37,4 \pm 1,1$ года.

У 16 пациенток определена частота гиперметилирования генов N33, MLH1, p16 в образцах тканей ШМ при различных ее заболеваниях: при лейкоплакии выявлено гиперметилирование генов p16 (83% наблюдений), MLH1 (66%), N33 (33%), при дисплазии ШМ – p16 (100%), MLH1 (100%), N33 (62%), при плоскоклеточном раке ШМ – p16 (100%), MLH1 (50%), N33 (50%). В ходе наблюдения за больными с установленным гиперметилированием генов развитие рецидива заболевания при лейкоплакии ШМ зафиксировано в 50% случаев, при дисплазиях ШМ – в 37,5%. В группе, состоявшей из 30 пациенток, у которых не было определено аномального метилирования генов в тканях ШМ, за время наблюдения рецидивов заболевания не обнаружено.

Ключевые слова: *заболевания шейки матки, методы диагностики, гены-супрессоры опухолевого роста, гиперметилирование*

Role of determination of molecular genetic markers in the diagnosis and prediction of the course of cervix uteri diseases

E.A. Svidinskaya, T.A. Dzhibladze, V.M. Zuyev

Obstetrics and Gynecology Department One, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Forty-six patients with various cervix uteri (CU) diseases were examined and treated. The examinees' age was 21 to 72 years (mean age 37.4 ± 1.1 years).

In 16 patients, the rate of N33, MLH1, p16 gene hypermethylation was determined in the tissue samples of the CU in its various diseases: there was hypermethylation of the p16 (83%) and MLH1 (66%), and N33 (33%) genes in CU leukoplakia; the p16 (100%) and MLH1 (100%), and N33 (62%) genes in CU dysplasia, and the p16 (100%) and MLH1 (50%), and N33 (50%) genes in squamous cell carcinoma of the CU.

A follow-up of patients with established gene hypermethylation revealed a recurrence in 50% of cases of CU leukoplasia and in 37.5% of cases of CU dysplasias. No recurrences were observed in a group of 30 patients without abnormal gene methylation in CU tissues during the follow-up.

Key words: *cervix uteri diseases, diagnostic methods, tumor growth suppressor genes, hypermethylation*

Введение

Проблема заболеваний шейки матки (ШМ) является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии и имеет важное значение с точки зрения возникновения и развития злокачественных новообразований.

Среди гинекологических заболеваний, встречающихся у женщин репродуктивного возраста, патология ШМ составляет от 10 до 15% и является фоном для развития предраковых изменений и рака ШМ (РШМ).

Ежегодно в мире регистрируется около 500 000 первичных больных РШМ, который, будучи в боль-

шинстве случаев предотвратимым, является причиной смерти 250 000 женщин в год.

Многие авторы отмечают определенную этапность и стадийность патологических процессов ШМ в процессе канцерогенеза. Выделяют фоновые и предраковые заболевания, рак *in situ* и распространенный РШМ. Фоновые заболевания ШМ, особенно рецидивирующие, служат предрасполагающими факторами в развитии предраковых изменений и РШМ.

В связи с этим изучение как доброкачественных, так и предраковых заболеваний имеет большое значение для профилактики РШМ [1].

С учетом постоянного роста заболеваемости и уменьшения возраста манифестации все большее значение приобретает проведение проспективной диагностики РШМ в рамках ежегодных диспансеризаций и в группах риска. Мониторинг молекулярных маркеров, которые обнаруживаются задолго до клинических признаков, позволяет вовремя начать проведение более тщательной диагностики и превентивной терапии, а также выявить группу риска развития предраковых заболеваний и РШМ.

В настоящее время одна из главных проблем диагностики дисплазии эпителия и микроинвазивного РШМ — отсутствие достоверных критериев, позволяющих объективизировать полученные патоморфологические данные [2, 3].

Одним из основных направлений по улучшению результатов лечения является индивидуальное прогнозирование развития РШМ. На сегодняшний день имеется достаточно данных, подтверждающих наличие причинной связи между папилломавирусной инфекцией и предопухолевыми заболеваниями ШМ.

Большинство образцов тканей с дисплазией содержат вирус папилломы человека (ВПЧ) — в виде либо инфекционных вирионов, либо эписомальной или интегрированной ДНК. Одно из основных генетических событий, необходимых для развития опухоли, — инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Самым распространенным механизмом подобной инактивации является метилирование CpG-островков в промоторных и регуляторных областях этих генов. Гиперметилирование генов, вовлеченных в канцерогенез, происходит на ранних стадиях образования опухоли и часто обнаруживается во многих предраковых состояниях. Гиперметилирование может служить молекулярным маркером для ранней диагностики, мониторинга и клинического прогноза опухолей [1, 4]. Ниже приведены наиболее изученные в настоящий момент гены.

p16 (CDKN2A, MTS1, INK4A) — ядерный белок, являющийся одним из регуляторов активности белка RB1. В результате нормального функционирования p16 RB1 обладает способностью связывать регуляторы транскрипции и препятствует переходу клетки в S-фазу клеточного цикла.

Отсутствие экспрессии белка p16 или его инактивация приводят к тому, что клетка теряет контроль над клеточным циклом. Повреждения или делеции этого гена так часто регистрируются в опухолях самого разного происхождения, что возникло представление о нем, как о наиболее часто поражаемом при канцерогенезе гене-супрессоре. Кроме того, экспрессия p16 стимулируется ВПЧ. Определение p16 способствует выявлению подозрительных на наличие дис- или неопластических изменений участков в визуально не измененном эпителии и установлению

отличия диспластических изменений клетки от дистрофических [3, 5, 6].

MLH1. Продукт этого гена участвует в репарации неспаренных оснований, возникающих вследствие ошибок репликации ДНК. Его мутации обнаруживают у больных наследственным неполипозным раком толстой и прямой кишки, а также спорадической формой рака этой локализации. Инактивация **MLH1** приводит к накоплению мутаций в микросателлитных последовательностях, к так называемой микросателлитной нестабильности. Потеря функциональной активности этого гена часто вызвана метилированием его CpG-островка [7].

N33 (8q22) — новый малоизученный ген, проявляющий супрессорные функции и демонстрирующий высокий уровень метилирования в различных типах опухолей.

ДНК-метилирование — физиологический процесс, который контролирует эпигенетическое наследование и экспрессию генов. Однако этот процесс может быть нарушен, и aberrантное метилирование CpG-островков является одной из причин, лежащих в основе изменений, наблюдаемых при старении и образовании раковых клеток.

В настоящее время ключевой концепцией этиопатогенеза РШМ признана вирусная гипотеза, согласно которой основной экзогенный фактор цервикального канцерогенеза — ВПЧ. Действие вирусных генов лишь инициирует опухолевый процесс, но является недостаточным для его прогрессии. Инфицирование ВПЧ — ключевой момент ранних стадий канцерогенеза в ШМ и определяющий фактор для запуска последующих генетических процессов, приводящих к формированию моноклональной популяции опухолевых клеток.

Опухолевому росту может предшествовать появление диффузных изменений в виде дистрофий, атрофии, гиперплазии и дисплазий, которые приводят к перестройке органных структур и нарушают секреторные и другие функции эпителия. Маркером начальных стадий злокачественного процесса признана дисплазия эпителия. Диспластический эпителий характеризуется неспособностью клеток осуществлять нормальный процесс созревания [3, 8, 9].

Цель исследования — установить роль определения молекулярно-генетических онкологических маркеров в диагностике и прогнозировании течения доброкачественных и предраковых заболеваний ШМ.

Материалы и методы

Для определения роли молекулярно-генетических онкологических маркеров в диагностике и прогнозировании течения доброкачественных и предраковых заболеваний ШМ нами было проведено обследование и лечение 46 пациенток. Возраст

обследованных варьировал от 21 до 72 лет, в среднем составив $37,4 \pm 1,1$ года.

Для уточнения состояния ШМ всем больным выполняли расширенную кольпоскопию на бинокулярных кольпоскопах фирм «Kaps» или «Zeiss» (Германия) при 5–25-кратном увеличении. В начале исследования осуществляли простую (обзорную) кольпоскопию, а для выявления более четких кольпоскопических картин проводили пробу Шиллера. При отклонении от нормальной кольпоскопической картины выполняли цитологическое исследование соскобов с поверхности ШМ и цервикального канала.

Всем больным было проведено полное клинико-лабораторное обследование, включавшее клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму.

Ножевую биопсию ШМ и выскабливание цервикального канала осуществляли в условиях стационара под внутривенной анестезией на 5–7-й день менструального цикла с обязательным гистологическим исследованием полученного операционного материала.

Определение молекулярных онкологических маркеров в биоптатах ШМ и соскобах эндоцервикса проводили в Лаборатории электронной микроскопии и иммуногистохимии ЦПАО.

Геномную ДНК выделяли посредством фенол-хлороформной экстракции. Метилирование CpG-островков промоторных областей генов определяли при помощи метилчувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Микросателлитный анализ проводили с использованием праймеров, фланкирующих микросателлитные районы. Продукты ПЦР разделяли в 8% полиакриламидном геле и окрашивали нитратом серебра.

Исследование выполняли в течение 3–5 рабочих дней с момента получения материала.

Гистологическое исследование тканей, полученных во время операции, проводилось в Лаборатории патоморфологии им. И.М. Сеченова.

В качестве основного метода лечения патологических изменений ШМ была выбрана **лазервапоризация**. Основными свойствами лазерного излучения являются высокая точность проводимых вмешательств, возможность регулировки глубины воздействия, абластичность, асептичность производимых вмешательств, бескровность операций, способность к стимуляции репаративных процессов. Эффективность лазерной вапоризации составляет, по данным ряда авторов, от 70 до 98% [7, 10, 11].

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного исследования было установлено, что у 30 пациенток гиперметилирования генов не обнаружено, и ни у одной из них

также не выявлено предраковых изменений и РШМ. У 16 больных в материалах биопсии определено аномальное метилирование генов: *p16* – в 94, *N33* – в 50, *MLH1* – в 81% случаев.

В зависимости от гистологического диагноза наблюдалась следующая частота распределения аномального метилирования генов. При лейкоплакии ШМ в 83% случаев отмечено метилирование гена *p16* и в 66% – *MLH1*, в образцах дисплазии ШМ зафиксирована одинаковая частота метилирования данных генов – в 100% случаев, при плоскоклеточном РШМ у 100% пациенток имело место метилирование гена *p16* (табл. 1).

Таблица 1. Частота гиперметилирования генов *p16*, *N33*, *MLH1* в тканях ШМ в соответствии с данными гистологического диагноза

Диагноз	Число больных (%)			Всего
	<i>p16</i>	<i>N33</i>	<i>MLH1</i>	
Лейкоплакия	5 (83)	2 (33)	4 (66)	6 (100)
Дисплазия ШМ	8 (100)	5 (62)	8 (100)	8 (100)
РШМ	2 (100)	1 (50)	1 (50)	2 (100)

У всех пациенток выполнено цитологическое исследование соскобов с поверхности ШМ и цервикального канала.

При цитологическом исследовании у больных с цервикальной эктопией обнаружены промежуточные и парабазальные клетки многослойного плоского эпителия, клетки железистого эпителия, а также отдельно расположенные ядра, лейкоциты, эритроциты. У пациенток с лейкоплакией выявлено большое число безъядерных клеток плоского эпителия, отдельно лежащих чешуек и их скоплений, которые покрывали все поля зрения, а также метаплазированные клетки, признаки дискариноза.

Для дисплазии ШМ характерна следующая картина: ядра клеток значительно увеличены, выражена гиперхромия ядер, поражение занимает половину эпителиального пласта, межклеточные связи ослаблены, нарушено созревание клеток. Цитоплазма клеток – различной степени зрелости.

По результатам проведенной цитологической диагностики, в мазках, взятых с ШМ, у пациенток без аномального метилирования генов чаще всего обнаруживали клетки цилиндрического эпителия ($n=11$), наблюдали признаки лейкоплакии ($n=7$) и явления дисплазии ($n=9$). Клетки нормального многослойного эпителия выявлены у 3 пациенток (табл. 2).

В группе больных с установленным аномальным метилированием генов получены следующие результаты: клетки цилиндрического эпителия обнару-

жены у 2 пациенток, признаки лейкоплакии — у 6 и дисплазии — у 8.

Следует отметить, что при наличии цитологических признаков дисплазии ШМ метилирование генов было зарегистрировано в 47% случаев, при лейкоплакии — в 46%. В то же время при цервикальной эктопии аномальное метилирование генов не было определено в 85% наблюдений (см. табл. 2).

Таблица 2. Частота определения аномального метилирования генов в образцах тканей ШМ в зависимости от результатов цитологической диагностики

Данные цитологической диагностики	всего	Число больных (%)	
		гиперметилирование нет	есть
Нормальные клетки цилиндрического эпителия	13	11 (85)	2 (15)
Признаки дисплазии	17	9 (53)	8 (47)
Признаки лейкоплакии	13	7 (54)	6 (46)
Нормальные клетки многослойного плоского эпителия	3	3 (100)	—
Всего...	46	30 (65)	16 (35)

При гистологическом исследовании биоптатов ШМ у пациенток с установленным аномальным метилированием генов имели место картина простой лейкоплакии ($n=2$), признаки хронического воспаления ($n=2$), плоскоклеточный рак ($n=2$), дисплазия II–III степени ($n=7$), явления койлоцитоза ($n=2$), цервикальная эктопия ($n=1$). Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота определения аномального метилирования генов в образцах тканей ШМ при различной ее патологии

Гистологический диагноз	всего	Число больных (%)	
		гиперметилирование нет	есть
Лейкоплакия	7	5 (71,5)	2 (28,5)
РШМ	2	—	2 (100)
Дисплазия ШМ	10	3 (30)	7 (70)
Явления воспаления, цервицит	11	9 (82)	2 (18)
Явления койлоцитоза	8	6 (75)	2 (25)
Цервикальная эктопия	6	5 (83)	1 (17)
Плоские папилломы ШМ	2	2 (100)	—
Всего...	46	30 (65)	16 (35)

Таким образом, самыми распространенными гистологическими диагнозами стали хронический цервицит ($n=11$) и дисплазия ШМ ($n=10$), гистологическая картина койлоцитоза наблюдалась в 8 случаях, лейкоплакия ШМ диагностирована у 7 пациенток, цервикальная эктопия цилиндрического эпителия — у 6, плоские папилломы ШМ — у 2.

Необходимо отметить, что при подтвержденном диагнозе дисплазии ШМ аномальное метилирование генов обнаружено в 70% случаев, при плоскоклеточном РШМ — в 100%. В то же время гиперметилирование генов при гистологической картине цервикальной эктопии определено в 17% наблюдений, при явлениях воспаления — в 18%, при лейкоплакии — в 28%. У пациенток с плоскими папилломами ШМ метилирование генов не выявлено.

После получения результатов гистологического исследования 2 больным РШМ выполнены радикальные операции в онкологических стационарах, 10 пациенткам с дисплазией II–III степени — лазерная конизация ШМ, остальным ($n=34$) — лазервапоризация патологических участков.

Лазервапоризация патологических участков ШМ проводилась в амбулаторных условиях без предварительного обезболивания в первую фазу менструального цикла (на 5–9-й день).

Параметры лазерного воздействия составили: мощность $25,2 \pm 0,86$ Вт, плотность мощности $340\text{--}850$ Вт/см². Время экспозиции равнялось $4,9 \pm 0,36$ мин, площадь коагулируемой поверхности $7,08 \pm 0,25$ см². Глубина испарения тканей на неизменной ШМ составила 1–2,5 мм, по мере удаления от периферии к центру происходило ее увеличение. При наличии грубых рубцовых деформаций ШМ и мощности 30–35 Вт диаметр пятна увеличивался до 3 мм.

Непосредственно после лазервапоризации область воздействия CO₂ лазером представляла дефект в виде ниш различной глубины (от 1 до 15 мм), имеющих резкие границы с окружающей тканью. На 2–3-е сутки на коагулированной поверхности формировалась тонкая пленка серого цвета, рыхло соединенная с подлежащей тканью. Толщина пленки не превышала 1 мм независимо от глубины испарения призматического эпителия. Очищение поверхности ШМ начиналось с 4–5-х суток после лечения и заканчивалось к 7–8-му дню. При этом поверхность, обработанная лазерным лучом, приобретала красно-розовую окраску, граница между зоной воздействия и здоровой тканью сглаживалась и становилась менее заметной.

К 14–15-му дню дефект на ШМ становился менее выраженным, уровень регенерирующих тканей в области воздействия практически достигал уровня здоровых тканей, граница между ними была едва заметной.

На поверхности регенерирующей ткани определялись белесоватые участки формирующегося эпителия,

которые равномерно распределились как на периферии, так и в центре эктоцервикса.

Это свидетельствовало о том, что эпителизация ШМ осуществлялась не только за счет распространенного плоского эпителия с периферии, но и за счет резервно-клеточной метаплазии призматического эпителия. У большинства больных эпителизация заканчивалась к 28–30-м суткам, в результате область воздействия лазером покрывалась плоским многослойным эпителием.

Несмотря на то, что средняя продолжительность эпителизации составила $27,01 \pm 0,72$ дня, продолжительность репаративного процесса имела существенные различия – от 18 до 48 дней. Выявлена зависимость длительности процесса от площади, глубины воздействия, возраста и инфекционного индекса.

При динамическом кольпоскопическом наблюдении больных после лазервапоризации обнаружено, что у 32 пациенток полная эпителизация наступила после однократного лазерного воздействия. У 2 больных при выполнении расширенной кольпоскопии через 4–6 нед зафиксировано возникновение эктопии цилиндрического эпителия с зоной трансформации, в связи с чем им была проведена повторная лазервапоризация.

При контрольном цитологическом исследовании, выполненном после завершения эпителизации, в мазках были выявлены клетки промежуточного и поверхностного слоев плоского эпителия.

При микробиологическом исследовании у пациенток отмечен нормальный состав влагалищной флоры.

Лазерная конизация ШМ проводилась больным с подтвержденным гистологическим диагнозом дисплазия II–III степени.

Процедуру осуществляли в условиях стационара под внутривенной анестезией на 5–7-й день менструального цикла с обязательным гистологическим исследованием полученного операционного материала.

Конизацию выполняли при помощи твердотельного лазера на алюмоиттриевом гранате с неодимом (Nd-YAG) с длиной волны 1,064 мкм и проникающей способностью 4–6 мм. Лазерную энергию получали с помощью установки Medilas 4060 Fibertom фирмы «Dornier» (Германия). Лазерное излучение подводилось к области воздействия с помощью гибких волоконных систем – световодов со свободным наконечником диаметром 600 мкм. Воздействие осуществлялось в контактном режущем режиме. Средняя мощность излучения составила $43,04 \pm 1,07$ Вт, время воздействия 8,15 ± 1,7 мин. Глубина иссечения тканей в области цервикального канала достигала 20 мм.

При необходимости с помощью гемостатической губки проводили дополнительный гемостаз.

В некоторых случаях для выполнения конизации использовали CO²-лазер. CO²-лазерную энергию по-

лучали с помощью хирургической лазерной системы SHARPLAN 40C (Израиль).

Во время оперативного вмешательства определяли границы патологической зоны превращения, лучом лазера обводили основание будущего конуса. Диаметр луча не превышал 1 мм. Для снижения риска возникновения термического повреждения тканей применяли импульсный режим работы. Разрез углубляли поступательными движениями, постепенно продвигаясь по направлению к каналу ШМ.

В послеоперационном периоде за пациентками осуществлялось всестороннее динамическое наблюдение. Проводилась комплексная противовоспалительная антиоксидантная терапия, при необходимости лечение дополняли антибактериальными, противовирусными и иммуномоделирующими препаратами.

После выполнения лазерной конизации пациентки находились в стационаре 3–4 сут. Средняя продолжительность эпителизации составила $39,08 \pm 0,82$ дня. При гистологическом исследовании биоптатов во всех случаях был подтвержден диагноз цервикальной интраэпителиальной дисплазии II–III степени. Динамическое кольпоскопическое и цитологическое наблюдение больных с дисплазией ШМ осуществлялось через 1,5; 6 и 12 мес после выполнения вмешательства. После завершения эпителизации (в среднем через 1,5 мес) всем больным было проведено комплексное обследование, включавшее расширенную кольпоскопию, цитологическое и микробиологическое исследование.

При расширенной кольпоскопии патологии слизистой влагалищной части ШМ не обнаружено. При контрольном цитологическом исследовании в мазках выявлены клетки промежуточного и поверхностного слоев плоского эпителия. При микробиологическом исследовании отмечен нормальный состав влагалищной флоры.

После проведенного лечения наблюдение за пациентками осуществлялось в течение 2 лет. Контрольное обследование включало выполнение расширенной кольпоскопии и цитологического исследования и было проведено через 6, 12 и 24 мес всем пациенткам, не подвергавшимся радикальному вмешательству по поводу РШМ.

В ходе наблюдения больных с гистологически подтвержденным диагнозом лейкоплакии ШМ и установленным гиперметилением генов *MLH1*, *N33*, *p16* рецидив лейкоплакии выявлен в 50% случаев, тогда как у пациенток с тем же диагнозом, но без гиперметиления указанных генов ни одного рецидива не зафиксировано (табл. 4).

В группе женщин с гистологически подтвержденным диагнозом дисплазии ШМ и установленным гиперметилением генов *MLH1*, *N33*, *p16* в 37,5% случаев при проведении кольпоскопии были обнару-

жены участки лейкоплакии ШМ, что может быть расценено как рецидив заболевания (см. табл. 4).

Таблица 4. Частота развития рецидивов в группе пациенток с метилированием генов в тканях ШМ

Гистологический диагноз	Число больных (%)	
	всего	с рецидивом
Лейкоплакия ШМ	6 (100)	3 (50)
Дисплазия ШМ	8 (100)	3 (37,5)

Таким образом, установлена высокая частота гиперметилирования генов *p16* (100%), *N33* (62%) и *MLH1* (100%) в образцах тканей ШМ с подтвержденным гистологическим диагнозом дисплазии и рецидивом заболевания в виде лейкоплакии.

Всем пациенткам проведена повторная лазервапоризация патологических участков ШМ.

В группе, состоявшей из 30 больных, у которых не было определено аномального метилирования генов в тканях ШМ, полученных при биопсии, при осуществлении контрольной кольпоскопии патологии слизистой влагалищной части ШМ не обнаружено.

Выводы

На основании полученных данных можно предположить, что выявление аномального метилирования генов *p16*, *N33* и *MLH1* в образцах тканей ШМ может свидетельствовать о наличии потенциального риска развития предраковых изменений и РШМ. Определение гиперметилирования генов в материалах биопсии ШМ ассоциируется с вероятным риском возникновения рецидива заболеваний ШМ. В то же время отсутствие метилирования может служить благоприятным прогностическим признаком относительно риска развития рецидива заболеваний ШМ.

Введение данной системы маркеров в широкую клиническую практику, возможно, позволит значительно улучшить качество диагностики и прогнозирования предраковых изменений и РШМ. Отмечен высокий уровень гиперметилирования генов *p16*, *MLH1* и *N33* при диспластических процессах и РШМ по сравнению с таковым при фоновых заболеваниях ШМ. Можно предположить, что инактивация данных генов, возникшая в результате аномального метилирования, играет существенную роль в переходе обратимых фоновых заболеваний и диспластических изменений ШМ в необратимые злокачественные. Кроме того, эпигенетические изменения, характерные для опухолей, начнутся на стадии диспластических процессов.

Широкая распространенность, разнообразие патологических состояний и потенциальный риск злокачественной трансформации эпителия ШМ определяют высокую значимость прогностических критериев возникновения и развития патологических процессов.

В дальнейшем внедрение в широкую клиническую практику данного метода диагностики позволит значительно снизить заболеваемость РШМ за счет раннего обнаружения и своевременного лечения предраковых изменений.

Установление наличия аномального метилирования генов в тканях ШМ позволяет выявить пациенток с повышенным риском развития рецидива как фоновых, так и предраковых заболеваний ШМ. Следовательно, обнаружение молекулярно-генетических маркеров опухолевой трансформации в тканях ШМ до появления клинических признаков способствует совершенствованию алгоритма обследования и ведения женщин с патологическими процессами ШМ, выявлению группы риска развития онкологических процессов и определению тактики ведения таких пациенток.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: клинические лекции. Под ред. В.Н. Прилепской. 3-е изд. М.: Медпресс-информ, 2003.
2. Кекеева Т.В., Жевлова А.И., Подистов Ю.И. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста и микросателлитная нестабильность в предраковых состояниях шейки матки. Мол биол 2006;(2):224–30.
3. Козаченко А.В. Новые направления в диагностике и лечении микрокарциномы шейки матки. Акуш гинекол 2006;(1):56–9.
4. Кекеева Т.В., Жевлова А.И., Подистов Ю.И. и др. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста как потенциальный маркер предраковых состояний шейки матки. Клиническая диагностика 2006;(3):46.
5. Baylin S.B., Herman J.G., Graff J.R. et al. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. Adv Cancer Res 1998;72:141–96.
6. Jones P.A. DNA methylation errors and cancer. Cancer Res 1996;56:2463–7.
7. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.Н., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки. Диагностика и лечение: руководство для врачей. М.: Гэотар, 2006.
8. Vermulen C., Sordanova E.S., Hoar N.I. Expression and genetic analysis of transporter associated with antigen processing in cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2007;105:593–600.
9. Темишева Я.А., Адамян Л.В., Козаченко А.В. Белок P16 INK4A в мазках с шейки матки больных цервикальной интраэпителиальной неоплазией. В кн.: Тезисы докладов 9-го Всероссийского форума «Мать и Дитя». М., 2007.
10. Джибладзе Т.А. Применение лазерных технологий для диагностики и лечения заболеваний органов репродуктивной системы женщин: Автореф. дис. ... д-р мед. наук. М., 2004.
11. Залетаев Д.В., Немцова М.В., Стрельников В.В. и др. Диагностика эпигенетической патологии при наследственных и онкологических заболеваниях. Мол биол 2004;38(2):213–23.
12. Зуев В.М. Лечение доброкачественных заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы с помощью CO₂-лазера. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988.
13. Козаченко В.П. Рак шейки матки. Совр онкол 2001;2(2):2–4.

Биохимические и морфоструктурные особенности биологических жидкостей больных быстрорастущей миомой матки

Е.Г. Шварев, Л.В. Дикарева, А.К. Аюпова, Г.Е. Шварев

Кафедра акушерства и гинекологии ФПО ГОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия Росздрава

Контакты: Людмила Васильевна Дикарева dikarevalv@mail.ru

В работе проанализированы и представлены клинико-лабораторные данные 978 пациенток, 268 (27,4%) из которых — женщины контрольной группы, не имевшие опухолей репродуктивных органов, 478 (48,8%) — больные миомой матки (ММ) с медленным и 232 (23,7%) — с быстрым ростом ММ. Разработан и апробирован новый способ диагностики быстрорастущей ММ, в том числе при сочетании ее с гиперпластическими процессами эндометрия, основанный на сравнении показателей содержания продуктов перекисного окисления биомолекул в исследуемых биологических жидкостях (эндометриальные смывы) и анализе их морфоструктурных особенностей. Для объективизации оценки темпов роста опухоли предложена математическая модель расчета объема матки. Предлагаемый комбинированный подход позволяет выявить наличие ММ, темп ее роста, состояние эндометрия, оценить вероятность появления рецидива опухоли после выполнения консервативных операций.

Ключевые слова: гормонозависимые опухоли репродуктивных органов, быстрорастущая миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриальные смывы, менструальные выделения, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид, окислительная модификация белков

The biochemical and morphostructural features of biological fluids in patients with rapidly growing uterine myoma

E.G. Shvarev, L.V. Dikareva, A.K. Ayupova, G.E. Shvarev

Department of Obstetrics and Gynecology, Astrakhan State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

The paper analyzes and presents the clinical and laboratory data of 978 female patients, including 268 (27.4%) control women having no reproductive organ tumors, 478 (48.8%) and 232 (23.7%) patients with slowly and rapidly growing uterine myoma (UM), respectively. A new procedure has been developed and tested to diagnose rapidly growing UM, including the latter concurrent with endometrial hyperplastic processes, which is based on the comparison of the levels of lipid peroxidation products in the biomolecules in the study biological fluids (endometrial lavages) and on the analysis of their morphostructural features. A mathematical model to calculate uterine volume has been proposed to objectify the estimation of tumor growth rates. The proposed multimodal approach makes it possible to detect UM, to determine its growth rate and endometrial status, and to assess the likelihood of a recurrence occurring after conservative surgery.

Key words: hormone-dependent reproductive organ tumors, rapidly growing uterine myoma, endometrial hyperplastic processes, endometrial lavages, menstrual discharge, lipid peroxidation, malonic dialdehyde, protein oxidation modification

Введение

Известно, что предрасположенность к возникновению и развитию миомы матки (ММ) формируется задолго до появления первых признаков заболевания. Своевременное выявление ММ и правильная оценка темпов ее роста помогает не только уточнить диагноз, но и составить индивидуальный прогноз и определить адекватную тактику ведения больных [1, 2].

Быстрорастущая ММ (БММ) требует проявления повышенной онкологической настороженности в связи с возможностью ее сочетания с гиперплазией эндометрия (ГПЭ), предраком и раком эндометрия (РЭ), опухолями яичников (ОЯ), а также трансформа-

ции в лейомиосаркому [3–6]. В связи с этим актуальным является поиск новых, простых по выполнению, информативных методов диагностики доклинических стадий заболевания ММ и критериев, позволяющих максимально точно объективизировать диагноз (в том числе и при наличии патологии эндометрия), которые можно было бы широко использовать на практике и, прежде всего, в условиях женской консультации.

Материалы и методы

Нами проанализированы клинико-лабораторные данные 978 женщин в возрасте от 24 до 76 лет. В контрольную группу вошли 268 (27,4%) пациенток, у которых отсутствовали опухоли репродуктивных органов.

Остальные были разделены на 2 группы: 1-ю, состоящую из 478 (48,8%) больных ММ с медленным темпом роста, и 2-ю, включавшую 232 (23,7%) пациентки, у которых отмечен быстрый рост ММ (увеличение размеров матки, соответственно, ≥ 4 нед беременности в течение 1 года).

Всем больным наряду с традиционным клинико-лабораторным обследованием проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и органов малого таза (с помощью трансвагинального датчика), осуществляли забор мазков с экто- и эндоцервикса для онкоцитологического анализа, аспирата из полости матки и выполняли гистероскопию. Кроме того, был использован разработанный нами уточняющий способ диагностики БММ, основанный на сравнительной оценке объема матки, проведении структурного анализа биологических жидкостей — БЖ (эндометриальный секрет — ЭС или менструальные выделения — МВ), определении содержания в них конечных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов — ПОЛ, в частности малонового диальдегида (МДА), обладающего свойством клеточного токсина, а также продуктов карбонильных групп окислительно-модифицированных белков — ОМБ (КГБ — карбонильные группы белков), отражающих активность свободно-радикальных процессов. Оценку содержания МДА осуществляли по методике Е.А. Стрובה и Е.Г. Макарова (1986), а КГБ — по методике R.L. Levine и соавт. (1990), Е.Е. Дубининой и соавт. (1995).

Выбор ЭС в качестве исследуемой БЖ обусловлен тем, что эндометрий испытывает на себе влияние не только половых гормонов, но и продуктов ПОЛ и ОМБ, а также с тем, что при применении иммунофлюоресцентного и гистохимического исследования образцов нормального, гиперплазированного и малигнизированного эндометрия установлена способность ряда ферментов и их изоформ накапливаться в апикальных отделах железистых клеток, а затем выделяться в эндометриальную слизь [7].

Одним из свойств БЖ организма человека и животных является их способность к кристаллизации — сложному физико-химическому процессу, основанному на дегидратации биоматериала с образованием различных по химическому составу и свойствам кристаллогидратов. В практических условиях оценка процесса кристаллизации БЖ осуществляется с помощью метода клиновидной дегидратации [8–10]. Суть его заключается в переводе капли БЖ в твердую фазу (фацию) путем высушивания в стандартных условиях. Микроскопическая картина фации отличается наличием структур, характерных для каждого вида БЖ человека и связанных с особенностями течения физиологических и патологических процессов в организме.

Для проведения морфоструктурного анализа на предметное стекло наносили супернатант ЭС или МВ в количестве 0,2 мл. Каплю высушивали при комнатной температуре, относительной влажности воздуха 60–70% и минимальной его подвижности в течение 18–24 ч. Исследование структурообразующих элементов дегидратированной капли (фации), а также их фотографии, проводили при увеличениях от $\times 10$ до $\times 160$ с помощью стереомикроскопа М²-12 фирмы «Leica» и цветной цифровой телевизионной камеры «Pixega» (США). Морфометрические показатели фаций ЭС оценивали с использованием программы Image Tool.

Размер матки при миоме — один из главных параметров, оцениваемых при постановке диагноза и определении тактики лечения. Для объективизации показателей размеров матки и темпов роста миомы полученные при УЗИ параметры подвергали математической обработке с применением формулы, предложенной А.Н. Стрижаковым и соавт. (2000) и Е.М. Вихляевой (2004). За основу расчета объема матки взята формула вытянутого эллипсоида:

$$V_0 = 0,5236 \times A \times B \times C,$$

где А — длина тела матки, В — ее переднезадний размер, С — ширина [11, 12].

Расчет объема исследуемого органа проводили по модифицированной нами формуле: к указанному объему (V_0) дополнительно прибавлялся объем отдельных узлов ММ любой локализации. При этом каждый узел ММ условно рассматривался как шар, максимальный диаметр (D_i) которого также оценивали в ходе УЗИ:

$$V_i = 0,5236 (D_i)^3,$$

где V_i — объем 1, 2, 3-го и последующих узлов.

$$V = V_0 + V_1 + V_2 + V_3 \text{ и т.д.}$$

Показатели содержания МДА, КГБ, а также морфоструктурные особенности ЭС или МВ сопоставляли с результатами эхографического исследования размеров матки, цитологическими анализами аспиратов из полости матки и патогистологическими заключениями соскобов эндометрия.

Результаты

Установлено, что важными факторами, определяющими выбор врачебной тактики у больных ММ, являются объем матки и состояние эндометрия. Анализ клинического материала показал, что размеры матки (соответственно неделям беременности) колебались от нормальных значений в контрольной группе до $7,8 \pm 0,73$ у больных ММ с медленным и до $13,7 \pm 1,14$ — в группе с быстрым ростом опухоли ($p < 0,01$).

У 61 (26,3%) пациентки с быстрым ростом узлов строение эндометрия было нормальным, у 127 (54,7%) выявлена его железистая (ЖГЭ), а у 3 (1,3%) — атипическая (АГЭ) гиперплазия, в 41 (17,6%) случае диагностирован эндометрит. Кроме того, у 1 (0,4%) больной обнаружена карциносаркома, у 5 (2,2%) —

пролиферирующая ММ, у 37 (16,9%) – сочетание ММ с аденомиозом, а у 111 (47,8%) – с ОЯ.

У больных ММ с медленным ростом опухоли нормальное строение эндометрия отмечено в 231 (48,3%) наблюдении, ЖГЭ – в 79 (16,5%), АГЭ – в 4 (0,8%), эндометрит – в 87 (18,2%). Необходимо отметить, что все 23 (4,8%) случая РЭ были зарегистрированы у пациенток именно этой группы. Продолжительность существования ММ у больных РЭ в 87,9% случаев колебалась от 6 до 27 лет и в среднем составила $15,5 \pm 0,25$ года. Частота выявления карциносаркомы и ОЯ в данной группе соответствовала таковой у больных БММ: 3 (0,6%) и 213 (44,6%) случаев соответственно. Пролиферирующая ММ и аденомиоз у больных ММ с медленным темпом роста отмечались реже – 1 (0,2%) и 50 (10,5 \pm 1,6%) наблюдений ($p < 0,05$).

Полученные данные позволяют рассматривать ММ как один из существенных факторов риска развития на протяжении жизни женщины различных (в том числе и первично-множественных) опухолей репродуктивных органов.

В настоящее время накоплено множество фактов, указывающих на избыточную активацию процессов ПОЛ и ОМБ при ряде патологических состояний, в том числе и онкологических [13–17]. Существует мнение, что развитие гиперпластических процессов (ГПП) миоэндометрия происходит на фоне интенсификации реакций ПОЛ и ОМБ. Доказано, что накопление МДА приводит к изменению рецепторного аппарата и интенсификации патологического процесса в тканях. Обнаружение КГБ в структуре белковой молекулы связано с окислительным повреждением отдельных фрагментов ДНК, приводящим к появлению мутантных белков и возникновению на определенном этапе неопластической трансформации. Кроме того, у больных БММ описаны биохимические изменения, свойственные истинной опухоли: повышение скорости гликолиза – как аэробного, так и анаэробного [5].

В нашем исследовании определение МДА и КГБ проводилось одновременно в сыворотке крови и ЭС, но именно в ЭС, по мере нарастания тяжести патологии миоэндометрия, полученные результаты оказались наиболее наглядными (см. таблицу).

Из представленной таблицы видно, что по мере увеличения числа и объема узлов ММ, а соответственно, и объема матки, нарастают уровни МДА и КГБ в ЭС.

При оценке темпов роста отмечено, что для ММ с медленным ростом среднегодовое увеличение объема органа не превышало 12,5%, при ММ с «ложным» ростом – 14,9%, в то время как в группе больных ММ с истинным, быстрым ростом данный показатель превышал 21,3% ($p < 0,05$).

Анализ структурообразующих элементов, выявляемых методом клиновидной дегидратации ЭС, позволил выделить 3 типа фаций, характеризующих состояние эндометрия:

- радиальный – практически постоянно регистрировался у женщин контрольной группы (в обеих фазах менструального цикла) и в 48,4% случаев – у больных ММ с нормальным строением эндометрия (рис. 1, 2). Основными структурными элементами при этом типе фаций были радиальные трещины и отдельности;

- комбинированный – определялся у больных ММ в сочетании с ГПЭ, при нем еще сохранялась радиальность, но появлялось умеренное число трехлучевых трещин (рис. 3);

- трехлучевой – наиболее характерен для пациенток с АГЭ и РЭ (рис. 4, 5). В исследуемых препаратах больных РЭ, как правило, по всей площади фаций ЭС отмечалось появление сети трехлучевых трещин.

Таким образом, патогномичными признаками нарастания тяжести патологии эндометрия (в том числе и у больных БММ) служат увеличение удельного веса площади трехлучевых трещин ($S_{тр}$) и уменьшение площади радиальности ($S_{рад}$). Так, у женщин контрольной группы $S_{тр}$ соответствовала $0,4 \pm 0,06$ мм², у пациенток с ММ с нормальным строением эндометрия – $1,1 \pm 0,08$, а у больных ЖГЭ и АГЭ – $2,1 \pm 0,1$ и $3,2 \pm 0,58$ мм² соответственно. Максимального значения этот показатель достигал в группе пациенток, имеющих одновременно ММ и РЭ – $6,7 \pm 0,6$ мм² ($p < 0,05$).

Заключение

Предлагаемый подход позволяет получить информацию в короткие сроки, в разные возрастные

Объем матки, содержание МДА и КГБ при быстром и медленном темпах роста миомы

Группа	Объем матки, см ³	КГБ, ЭС, нмоль/мг	МДА, ЭС, нмоль
Контроль (n= 268)	50,5 \pm 1	1 \pm 0,16	0,4 \pm 0,01
ММ с медленным ростом (n = 478)	243,7 \pm 21,32	1,4 \pm 0,141	0,5 \pm 0,06
БММ с «ложным» ростом (n=41)	826 \pm 21,23	7,9 \pm 0,573, 4, 6	1,5 \pm 0,053, 4
БММ с истинным ростом (n = 191)	1636 \pm 79,63, 6	10,4 \pm 0,973, 4, 6	2,6 \pm 0,053, 4

¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$ – в сравнении с нормой; ⁴ $p < 0,05$, ⁵ $p < 0,01$, ⁶ $p < 0,001$ – между показателями в подгруппах.

периоды жизни женщины, на малых объемах БЖ, с минимальными материальными затратами, оценить характер патологического процесса, определить оптимальный объем лечения. Другими важными особенностями предлагаемого метода являются

атравматичность забора материала, возможность одновременного проведения цитологического, биохимического и кристаллографического исследований, а также использования его в условиях женской консультации.

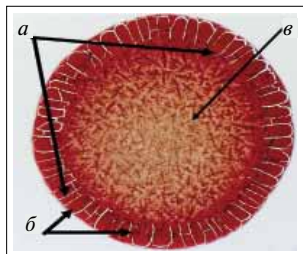


Рис. 1. Фация ЭС — радиальный тип, нормальное строение эндометрия: *a* — радиальные трещины, *б* — отдельности; *в* — солевая зона



Рис. 2. Фрагмент фации ЭС больной ММ с нормальным строением эндометрия: радиальный тип, наличие крупных трещин (*a*), формирующих между собой отдельности (*б*) и единичные трехлучевые трещины (*в*)

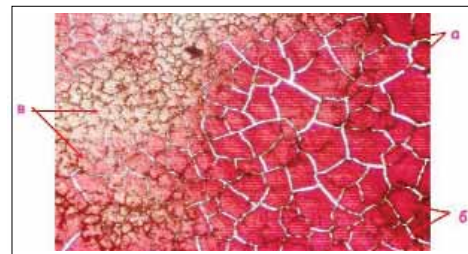


Рис. 3. Фрагмент фации смыва из полости матки больной ММ с ГПЭ: наличие крупных трещин (*a*), отдельностей (*б*) и умеренного числа трехлучевых трещин (*в*)

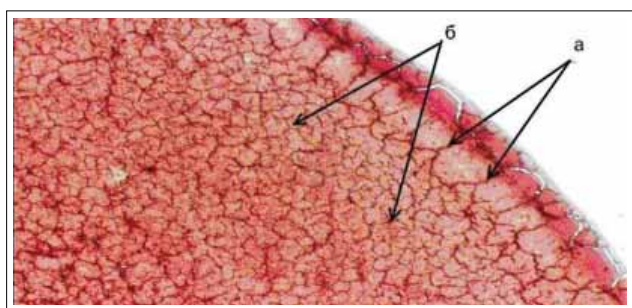


Рис. 4. Фрагмент фации эндометриального смыва больной АГЭ: *a* — единичные радиальные трещины, *б* — сеть трехлучевых трещин

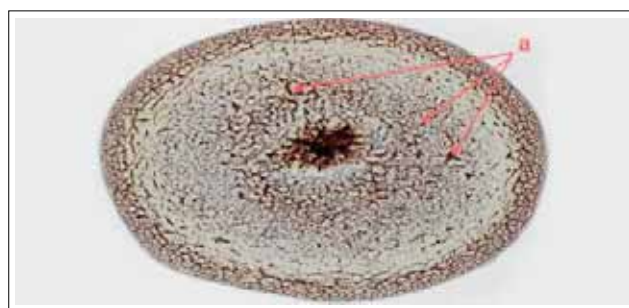


Рис. 5. Фация эндометриального смыва при РЭ, сеть трехлучевых трещин (указана красными стрелками)

ЛИТЕРАТУРА

1. Курашвили Ю.Б. Клинико-морфологический вариант «ложного роста» миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
2. Тихомиров Л.А. Органосохраняющее лечение миомы матки. Современные достижения. Трудный пациент 2007;5(9):4–6.
3. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки. СПб.: Гиппократ, 1996.
4. Ключаров И.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики пролиферативной активности миомы матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2002.
5. Сидорова И.С. Миома матки. М.: МИА, 2003; с. 127–48.
6. Anastadiadis P.G., Skaphida P.G., Koutlaki N.G., Galasions G.C. Descriptive epidemiologie of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding. Eur J Gynaecol Oncol 2000;(21):131–4.
7. Шварев Е.Г. Опухолевые маркеры в диагностике и оценке эффективности гормонотерапии рака эндометрия. Авто-

- реф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993.
8. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Системная самоорганизация биологических жидкостей организма и старения. Сборник 1-го Российского съезда геронтологов и гериатров. Самара, 1999; с. 502–5.
9. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М., 2001.
10. Потехина Ю.П. Значение морфологической картины биологических жидкостей в диагностике и контроле эффективности лечения некоторых распространенных заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004.
11. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. М.: Медицина, 2000.
12. Вихляева Е.М. Лейомиомы матки. Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
13. Керимова Г.И. Процессы перекисного окисления липидов и простагландинов

- в злокачественных и доброкачественных опухолях яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 1996.
14. Кашулина А.П. Особенности свободнорадикальных процессов при первично-множественных злокачественных заболеваниях у людей. Мед консульт 2000;(3):4–7.
15. Короткина Р.Н., Мащевич Г.Н., Девликанова А.Ш. Сравнительное исследование активности ферментов обмена глутатиона и антиоксидантных ферментов в злокачественных и доброкачественных опухолях человека. Бюлл экспер биол мед 2002;133(6):697–700.
16. Фролова М.Ю. Возможности метода определения карбонильных групп белков сыворотки крови для оценки состояния «окислительного стресса» в клинической практике. СПб., 2003.
17. Павлюченко И.И. Окислительный стресс, его мониторинг и критерии оценки антиокислительной активности лекарственных препаратов и БАД. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук, 2005.

Анализ базовых исследований III фазы подтверждает преимущество деносумаба перед стандартной терапией у больных с метастатическим поражением костей

Метаанализ двух крупных международных исследований показал преимущество деносумаба перед Зометой относительно предотвращения осложнений со стороны пораженного метастазами скелета и удлинения периода до их развития у больных с диссеминированными злокачественными опухолями. Кроме того, показано, что деносумаб существенно увеличивает период до возникновения боли, усиления существующего болевого синдрома в костях, развития гиперкальциемии по сравнению с препаратом Зомета.

Во время ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO 2010, Чикаго) компанией Amgen представлены результаты двух исследований III фазы, сравнивающих эффективность препаратов деносумаб и Зомета (золедроновая кислота) при лечении метастазов в кости у пациентов с распространенным раком молочной железы — РМЖ (исследование 136) и солидными опухолями или миеломной болезнью (исследование 244) [1, 2]. Результаты этих исследований подтвердили способность деносумаба задерживать развитие осложнений со стороны скелета у больных с распространенными злокачественными опухолями с метастатическим поражением костей.

Метастазы в кости: распространенность и роль

Метастазы в кости развиваются более чем у 1,5 млн больных со злокачественными опухолями по всему миру; чаще всего их диагностируют у больных раком предстательной железы (РПЖ), раком легкого и РМЖ (частота достигает 75%)[3].

Лечение больных с метастазами в кости требует существенных экономических затрат. Например, ежегодно в США на него расходуется около 12,6 млрд долларов. Терапия пациентов с развитием осложнений со стороны костной системы, таких как патологический перелом, компрессия спинного мозга, гиперкальциемия, проведение лучевой терапии на кости или выполнение оперативного вмешательства на костях существенно повышают затраты по сравнению с лечением пациентов без таких осложнений [4].

Метаанализ двух пилотных исследований деносумаба показал его высокую эффективность в отношении предотвращения осложнений со стороны пораженного метастазами скелета и удлинения периода до их развития у больных с диссеминированными злокачественными опухолями [5].

Обобщенный анализ исследований 136 и 244 был проведен для дополнительной оценки эффективности деносумаба в ключевых подгруппах пациентов с различными видами злокачественных опухолей. Анализ показал, что деносумаб имеет преимущество перед Зометой относительно предотвращения нежелательных

событий, связанных со скелетом (ССС), и удлинения периода до их возникновения. СССР подразумевали под собой впервые возникающие в рамках исследования осложнения (события) со стороны пораженного метастазами скелета (например, патологический перелом, сдавление спинного мозга, необходимость в лучевой терапии или оперативном вмешательстве по поводу метастазов в кости). Оказалось, что деносумаб удлиняет интервал до возникновения первого в рамках исследования СССР по сравнению с Зометой на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,74–0,92; $p=0,001$), а также снижает среднюю частоту осложнений со стороны скелета (количество СССР в год) по сравнению с Зометой (0,64 по сравнению с 0,80; $p=0,0006$).

В целом частота нежелательных явлений (96% в группе деносумаба и 97% в группе Зометы) и серьезных нежелательных явлений (53% в группе деносумаба и 56% в группе Зометы), общая выживаемость (ОР 0,95; 95% ДИ 0,86–1,05; $p=0,35$) и время до прогрессирования (ОР 1,00; 95% ДИ 0,92–1,08; $p=0,90$) не различались между группами. Остеонекроз челюсти развился у 30 пациентов в группе деносумаба (1,6%) и у 25 (1,3%) — в группе Зометы. У пациентов последней группы отмечались более высокая частота нежелательных явлений, связанных с функцией почек (6,5% в группе деносумаба, 9,6% в группе Зометы), а также с острыми реакциями на введение препарата (8,8% в группе деносумаба и 21,4% в группе Зометы). Гипокальциемия чаще встречалась в группе деносумаба (4,5% и 8,0% соответственно). Среди нежелательных явлений в группе деносумаба чаще всего были тошнота, утомляемость и одышка, а в группе Зометы — тошнота, утомляемость и анемия.

Деносумаб значительно удлиняет интервал до появления боли и усиления болевого синдрома в костях по сравнению с Зометой у больных РМЖ с метастатическим поражением костей [1].

Боль в костях регистрируют примерно у 70% больных РМЖ с метастазами в кости [6]. Боль в костях доминирует в повседневной жизни больных диссеминированным РМЖ, и нередко описывается ими как тяжелая и непереносимая [7].

В ходе исследования 136 на фоне применения деносумаба статистически значимо удлинялся временной интервал, в течение которого больные РМЖ не имели боли в костях (или имели легкую боль), по сравнению с использованием Зометы. Кроме того, в группе деносумаба усиление боли в костях отмечалось у меньшего числа пациентов. Медиана периода до развития умеренного или тяжелого болевого синдрома у больных без боли или с легкой болью в костях на момент включения в исследование ($n=1042$) составила 295 дней в группе деносумаба и 176 дней в группе Зометы (ОР 0,78; 95% ДИ 0,67–0,92; $p=0,0024$).

Частота нежелательных явлений (96% в группе деносумаба и 97% в группе Зометы), а также серьезных нежелательных явлений (44% и 46% соответственно) была сопоставимой в обеих лечебных группах. Нежелательные явления, потенциально связанные с функцией почек, отмечались у 4,9% пациентов в группе деносумаба и 8,5% – в группе Зометы. Остеонекроз челюсти в обеих группах лечения встречался редко (у 20 (2,0%) больных в группе деносумаба и 14 (1,4%) – в группе Зометы, статистически значимых различий между группами не отмечено. Группы лечения имели сходную частоту инфекционных нежелательных явлений. Показатели общей выживаемости (ОР 0,95; 95% ДИ 0,81–1,11; $p=0,49$) и время до прогрессирования (ОР 1,00; 95% ДИ 0,89–1,11; $p=0,93$) не различались между группами.

Дизайн исследований 136 и 244

Исследования 136 и 244 представляли собой международные, рандомизированные двойные слепые исследования III фазы по сравнению эффективности деносумаба и Зометы при лечении больных с распространенным РМЖ (исследование 136) и солидными опухолями (кроме РМЖ и РПЖ) или миеломной болезнью (исследование 244).

В исследование 136 включено 2046 больных РМЖ с метастатическим поражением костей. В исследование 244 вошло 1776 больных; из них 180 с множественной миеломой и 1556 с различными солидными опухолями (кроме РМЖ и РПЖ) с метастазами в кости. В обоих исследованиях больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу деносумаба с введением подкожно 120 мг 1 раз в 28 дней или Зометы с введением внутривенно 4 мг 1 раз в 28 дней.

Первичная конечная точка исследований 136 и 244 представляла собой впервые возникающее в рамках исследования одно из возможных осложнений (событий) со стороны пораженного метастазами скелета (патологический перелом, сдавление спинного мозга, необходимость в лучевой терапии или оперативном вмешательстве по поводу метастазов в кости).

Деносумаб

Деносумаб имеет уникальный механизм действия, представляет собой первое и единственное полностью человеческое моноклональное антитело, находящееся на последней стадии клинической разработки, которое специфически направлено против лиганда RANK – важнейшего регулятора активности остеокластов. Программа разработки деносумаба является самой крупной из когда-либо проводимых компанией Amgen. Эффективность деносумаба исследуется при различных типах опухолей, сопровождающихся поражением костей. В клинические исследования деносумаба включено более 11 000 онкологических пациентов. Кроме того, деносумаб изучается при остеопорозе, возникающем у больных в постменопаузе, а также у больных РМЖ, получающих адъювантную терапию ингибиторами ароматазы, и у больных РПЖ. В настоящее время деносумаб зарегистрирован в США и Европейском союзе для лечения остеопороза в постменопаузе, а также у больных РПЖ, получающих антиандрогенную терапию.

О компании Amgen

Компания Amgen занимается разработкой, производством и внедрением новых лекарственных препаратов. С 1980 г. она – новатор в области биотехнологий. Это одна из ведущих компаний, которая занимается внедрением достижений науки в практику и обеспечивает разработку, производство и доступность новых эффективных и безопасных лекарственных средств. Лекарственные препараты компании Amgen изменили медицинскую практику, благодаря чему миллионы людей во всем мире могут бороться со злокачественными опухолями, заболеваниями почек, ревматоидным артритом и другими серьезными болезнями. Компания Amgen продолжает активный научный поиск и разработку потенциально новаторских лекарственных препаратов, тем самым значительно улучшая жизнь пациентов. Чтобы узнать больше о новейших научных достижениях и о лекарственных препаратах компании, посетите сайт www.amgen.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stopeck A., Fallowfield L., Patric D. et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid (ZA) on pain in patients (pts) with metastatic breast cancer: Results from a phase III clinical trial. J Clin Oncol 2010;28:15 (suppl; abstr 1024).
2. Von Moos R., Patrick D., Fallowfield L. et al. Effects of denosumab versus zoledronic acid on pain in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate) or multiple myeloma: Results from a randomized phase III clinical trial. J Clin Oncol 2010;28:15 (suppl; abstr 9043).
3. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. Cancer Suppl 1997;80(8):1588.
4. GVD/Barber ISPOR 2008 Poster; Schulman 2007; Delea et al. 2006.
5. Lipton A., Stopeck A., von Moos R. A meta-analysis of results from two randomized, double-blind studies of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for treatment of bone metastases. J Clin Oncol 2010;28:15 (suppl; abstr 9015).
6. Cleeland C.S., Gonin R., Hatfield A.K. et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. N Eng J Med 1994; 330:592–6.
7. Diel I.J. Effectiveness of bisphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: A review. Support Care Cancer 2007;15:1243–9.

Тезисы ASCO 2010 представлены по адресу: <http://abstract.asco.org/>

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 желательно 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 или на адрес журнала: opohem@niidg.ru.

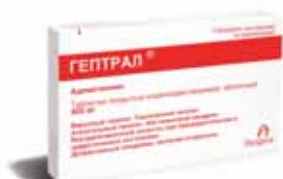


Обновление – ЭТО ЖИЗНЬ.

Регенерирующее и детоксикационное средство



PR-RU-ABB-HEP-15(02/10)



Гептрал® предотвращает лекарственную гепатотоксичность и быстро восстанавливает функции печени у пациентов при полихимиотерапии^{1,2}

ГЕПТРАЛ (адеметионин).

Регистрационное удостоверение № П N 011968/01 и П N 011968/02

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой содержат по 400 мг адеметионина. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, флаконы по 400 мг адеметионина. **Фармакологические свойства.** Гептрал относится к группе гепатопротекторов, обладает также антидепрессивной активностью. Оказывает холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротективными свойствами. Назначение при остеоартритах уменьшает выраженность болевого синдрома, повышает синтез протеогликанов и приводит к частичной регенерации хрящевой ткани. **Показания к применению:** Хронический бескаменный холецистит, холангит, внутрипеченочный холестаз, токсические поражения печени, включая алкогольные, вирусные, лекарственные (антибиотики, противоопухолевые, противотуберкулезные, противовирусные препараты, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы), жировая дистрофия печени, хронический гепатит, цирроз печени, энцефалопатия, ассоциированная с печеночной недостаточностью (алкогольная и др.). Депрессия (в т.ч. вторичная), абстинентный синдром (алкогольный и др.). **Противопоказания:** Гиперчувствительность, беременность (I-II триместр), период лактации, возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы: Внутрь, внутримышечно (в/м) или внутривенно капельно (в/в). При интенсивной терапии - в первые 2-3 нед лечения назначают 400-800 мг/сут в/в (очень медленно) или в/м; порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии - внутрь 800-1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желательно принимать их в первой половине дня. Длительность поддерживающей терапии в среднем 2-4 недели. **Побочное действие:** Гастралгия, диспепсия, изжога, аллергические реакции. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Известных взаимодействий с другими лекарственными средствами не наблюдалось. Особые указания: Учитывая тонизирующий эффект препарата, не рекомендуется прием перед сном. При лечении больных циррозом печени на фоне гиперазотемии необходим контроль уровня азотемии. Во время длительной терапии необходимо определять содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови. Условия хранения: При температуре не выше 25°C, срок годности 4 года. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство Abbott Laboratories. Информация для медицинских работников.

1. В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская «Возможности Гептрала® в коррекции нарушений механизмов антиоксидантной защиты у онкологических больных», Методические рекомендации для врачей, 2010

2. Действующая инструкция по препарату

Дополнительную информацию Вы можете получить в ООО "Эбботт Лэбораториз": 115114, г. Москва, Дербеневская наб., 11 а. Тел.: (495) 258 4270, www.abbott.com



ВОССТАНОВЛЕНИЕ



РАДОСТЬ



БЫСТРОДЕЙСТВИЕ

спасительное обновление ресурсов организма

Abbott
A Promise for Life