

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

3 '11

Современные возможности радиотерапии при раке молочной железы

Новые режимы химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы

Актуальные вопросы реабилитации больных, перенесших радикальное оперативное вмешательство по поводу рака молочной железы

Рак яичников: взгляды на лечение

Особенности иммунитета при раке шейки и тела матки

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: ошибки диагностики

ИД «АБВ-пресс» представляет :

Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии



Автор: И.В. Нехаев

Формат книги: 170 x 220 мм.

Бумага: мелованная матовая.

Объем: 220 страниц.

Переплет: мягкий.

Монография посвящена проблеме сепсиса в торакоабдоминальной онкологии. В работе дано определение сепсиса, отражены его основные эпидемиологические показатели, разобраны этиологические причины и факторы риска развития сепсиса у оперированных больных с опухолями торакоабдоминальной зоны. В монографии представлена оригинальная концепция патогенеза сепсиса и выделены основные различия отдельных звеньев и последовательности цепи патологических событий, ведущих к развитию тяжелого сепсиса и септического шока. Автором подробно описана клиническая картина, предложены диагностический алгоритм и принципы лечения сепсиса, а также отмечены основные причины смерти и факторы прогноза у больных сепсисом, развившимся после хирургического вмешательства.

Как приобрести книгу?

Для того, чтобы получить книгу, вам необходимо отправить заполненную анкету на ее доставку, а также квитанцию с отметкой банка об оплате по факсу +7 (499) 929-96-19 или по e-mail: book@abvpress.ru, либо отправить в редакцию по адресу: г. Москва, Каширское шоссе, дом 24, строение 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж, Издательский дом «АБВ-пресс».

Стоимость книги указана без учета доставки.

Анкету на доставку книги вы можете распечатать с сайта ИД «АБВ-пресс»: www.abvpress.ru

Извещение	Форма № ПД-4 ООО «Издательский Дом «АБВ-пресс»» (наименование получателя платежа и ИНН) ИНН/КПП 7724705329 / 772401001 Р/с 40702810400003653001 ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК» Москва (номер счета получателя платежа) БИК 044583679 (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810700000000679 Плательщик (ФИО) Адрес (с индексом)
	Кассир Книга И.В. Нехаева – «Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии» (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: <u>350</u> руб. <u>00</u> коп. Плательщик (подпись) _____
Квитанция	Форма № ПД-4 ООО «Издательский Дом «АБВ-пресс»» (наименование получателя платежа и ИНН) ИНН/КПП 7724705329 / 772401001 Р/с 40702810400003653001 ООО КБ «НЭКЛИС-БАНК» Москва (номер счета получателя платежа) БИК 044583679 (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810700000000679 Плательщик (ФИО) Адрес (с индексом)
	Кассир Книга И.В. Нехаева – «Сепсис в торакоабдоминальной онкохирургии» (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа: <u>350</u> руб. <u>00</u> коп. Плательщик (подпись) _____

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

3'11

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОПУХОЛИ

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ

ГИНЕКОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

к.м.н. **Ю.Л. Подберезина** (Москва)
MD, CMSci Yu.L. Podberezina (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. **Ю.Г. Паяниди**
MD, DMSci Yu.G. Payanidi

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ | FOREIGN EDITORS

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

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

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

Адрес редакции:

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

Статьи направлять по адресу:

115478 Москва, Каширское шоссе,
д. 24, а/я 35, проф. В.П. Летягину
e-mail: azizz@mail.ru
Заведующая редакцией
Н.В. Черножукова
Корректор **Е.В. Маурина**

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка Е.В. Романова
Служба подписки и распространения
В.Ю. Тимохина, +7 (499) 929-96-19,
baza@abvpress.ru
Служба рекламы
В.А. Клоковкин, +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. 2011.

№3. 1—112

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2011

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии

ООО «Графика»

Тираж 3000 экз.

МАММОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Н.А. Захарова, С.В. Даффи, Е.В. Котляров, И.П. Громут, А.В. Филимонов
Итоги реализации маммографического скрининга в Окружной клинической больнице Ханты-Мансийска6

ПРОБЛЕМА

Ю.Л. Подберезина, В.Е. Сеницын, Т.В. Алексеевская, В.М. Иванов
Контроль краев резекции в определении адекватности хирургического лечения «минимального» рака молочной железы9

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.А. Васильев, А.Н. Зайцев, Л.М. Берштейн
Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска15

О.А. Синельникова, Р.А. Керимов, Г.Т. Синюкова, С.Б. Поликарпова
СВЧ-радиотермометрия в диагностике и оценке неoadъювантного лечения больных раком молочной железы23

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Волченко, Д.Д. Пак, Ф.Н. Усов
Реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы29

М.П. Вавилов, Е.В. Кижаяев, М.Н. Кусевич, А.В. Мартыненко
Ранняя реабилитация после мастэктомии — постизометрическая релаксация33

И.В. Фрай, Н.И. Переводчикова, В.П. Летягин, В.А. Горбунова, О.А. Анурова
Комбинация паклитаксела с гемцитабином в уплотненном режиме в неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы38

Ю.В. Ефимкина, И.А. Гладилина, М.И. Нечушкин, О.В. Козлов
Гипофракционированные режимы лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы I—IIa стадий45

ПРЕСС-РЕЛИЗ

VI Форум экспертов по лечению рака молочной железы54

MAMMOLOGY

TOPICAL ISSUE

- N.A. Zakharova, S.W. Duffy, Ye.V. Kotlyarov, I.P. Gromut, A.V. Philimonov*
The current results of the Breast Cancer Screening Program in the State Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk.6

PROBLEM

- Y.L. Podberezina, V.E. Sinitsyn, T.V. Alekseevskaya, V. M. Ivanov*
Control of resection margins in the determination of adequate surgical treatment of nonpalpable breast cancer9

DIAGNOSIS OF BREAST TUMORS

- D.A. Vasilyev, A.N. Zaitsev, L.M. Berstein*
Mammographic density and factors determining it from the point of view of high oncological risks15

- O.A. Sinelnikova, R.A. Kerimov, G.T. Sinyukova, S.B. Polikarpova*
Microwave radiothermometry in the diagnosis and evaluation of the neoadjuvant treatment of patients with breast cancer23

TREATMENT OF BREAST TUMORS

- A.A. Volchenko, D.D. Pak, F.N. Usov*
Repair plastic surgery in patients with breast cancer29

- M.P. Vavilov, E.V. Kizhaev, M.N. Kusevich, A.V. Martynenko*
Early rehabilitation after mastectomy – postisometric relaxation33

- I.V. Frai, N.I. Perevodchikova, V.P. Letyagin, V.A. Gorbunova, O.A. Anurova*
A combination of paclitaxel and gemcitabine in an intensive dose-dense neoadjuvant chemotherapy schedule for locally advanced breast cancer38

- Yu.V. Efimkina, I.A. Gladilina, M.I. Nechushkin, O.V. Kozlov*
Hypofractionated radiotherapy regimens after organ-sparing surgery for stages I–IIa breast cancer45

PRESS RELEASE

- Sixth Expert Forum on Breast Cancer Treatment**54

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПРОБЛЕМА

К.И. Жордания, С.В. Хохлова
Ранний рак яичников: наш взгляд на проблему. 56

О.В. Курмышкина, Т.О. Волкова, П.И. Ковчур, И.Е. Бахлаев, Н.Н. Немова
Иммунный ответ организма при индукции и прогрессии рака шейки матки — возможные механизмы. 65

А.В. Ефремов, Н.А. Матвеевский, А.Н. Трунов, И.Д. Сафронов
Некоторые особенности гуморального иммунитета в крови у больных раком тела матки. 71

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Л.И. Короленкова
Аномальные цервикальные мазки при неизменной шейке матки: трудности скрининга, диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака. 74

ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Ю.С. Сидоренко, С.В. Григоров, В.Е. Плотникова
Метастатическое поражение центральной нервной системы при онкогинекологической патологии. 79

Е.В. Артамонова
Лекарственное лечение рака тела матки — затянувшаяся стагнация или ожидание прорыва? 83

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов
Тактика и результаты лечения больных рефрактерным раком яичников. 88

В.Б. Карахан, Д.Р. Насхлеташвили, Н.В. Севян
Лечение больных с метастазами рака яичников в головном мозге: клиническое наблюдение. 96

А.С. Тюляндина, В.Ю. Буйденко, К.И. Жордания, И.В. Паниченко, В.В. Кузнецов, М.Б. Стенина, С.А. Тюляндин
Первый опыт использования внутрибрюшинной химиотерапии у больных распространенным раком яичников. 99

О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец
Особенности диагностики, клиники, лечения и прогноза плоскоклеточного и железистого рака шейки матки: обзор. 105

GYNECOLOGY

PROBLEM

K.I. Zhordania, S.V. Khokhlova
Early ovarian cancer: our view of the problem.56

O.V. Kurmyshkina, T.O. Volkova, P.I. Kovchur, I.E. Bakhlayev, N.N. Nemova
**The body’s immune response in the induction and progression of cancer of the cervix uteri:
 possible mechanisms.**65

A.V. Efremov, N.A. Matveevskij, A.N. Trunov, I.D. Safronov
Condition of the humoral link of immune system at patients with endometrial cancer71

DIAGNOSIS OF REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS

L.I. Korolenkova
**Abnormal cervical smears in the unchanged uterine cervix: difficulties in the screening, diagnosis,
 and treatment of cervical intraepithelial neoplasias and microinvasive cancer.**74

TREATMENT OF REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS

Yu.S. Sidorenko, S.V. Grigorov, V.E. Plotnikova
Metastatic involvement of the central nervous system in gynecological cancer79

E.V. Artamonova
Drug treatment for cancer of the corpus uteri: Protracted stagnation or breakthrough expectation83

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov
Management and results of treatment of patients with refractory ovarian cancer88

V.B. Karakhan, D.R. Naskhletashvili, N.V. Sevyan
Treatment of patients with brain metastases from ovarian cancer: clinical observation96

*A.S. Tyulyandina, V.Yu. Buidenok, K.I. Zhordania,
 I.V. Panichenko, V.V. Kuznetsov, M.B. Stenina, S.A. Tyulyandin*
**The first experience with intraabdominal chemotherapy in patients
 with disseminated ovarian cancer**99

O.N. Churuksayeva, L.A. Kolomiyets
**The diagnosis, clinical presentation, treatment, and prognosis of squamous
 or glandular cell carcinoma of the cervix uteri: a review**105

Итоги реализации маммографического скрининга в Окружной клинической больнице Ханты-Мансийска

Н.А. Захарова, С.В. Даффи, Е.В. Котляров, И.П. Громут, А.В. Филимонов

Окружная клиническая больница Ханты-Мансийска, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра

Контакты: Наталья Александровна Захарова nataly-okb@yandex.ru

Цель исследования — анализ результатов реализации скрининговой программы по ранней диагностике рака молочной железы в Окружной клинической больнице Ханты-Мансийска. Стратегия скрининга: возраст — старше 40 лет, интервал между обследованиями — 2 года, 2 проекции каждой молочной железы, одно прочтение маммограмм (single reader). В период с 2007 по 2010г. были обследованы 6980 женщин. Дополнительное обследование рекомендовано 8,3% пациенток. Показатель выявления рака молочной железы при скрининге составил 5 на 1000 обследованных. Охват целевого населения скрининговой маммографией — 55,6%. Чувствительность скринингового теста — 98,2%. Оценка критериев качества реализации программы показала, что проводимые мероприятия в целом соответствуют международным стандартам.

Ключевые слова: скрининг, маммография, рак молочной железы

The current results of the Breast Cancer Screening Program in the State Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk

N.A. Zakharova, S.W. Duffy, Ye.V. Kotlyarov, I.P. Gromut, A.V. Philimonov

State Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Ugra

The main aim of this study is to evaluate the current results of the Breast Cancer Screening Program performed in the State Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk. The screening covers women over 40 years old. The screening interval is 2 years, with 2-view mammography and single reading as the standard. During 2007– 2010 within the Program, 6980 women were screened. The screening coverage rate is approximately 55.6%. 8.3% of screened women were referred for further assessment. The average cancer detection rate was 5 per 1000 screened women. The test sensitivity was estimated as 98.2%. The main criteria are within the international standard's level.

Key words: screening, mammography, breast cancer

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из важнейших медицинских и социальных проблем современного общества. В Европе наиболее высокий уровень заболеваемости РМЖ наблюдается в самых благополучных странах — Дании, Нидерландах, Англии, Швеции [1].

Самый известный и распространенный способ улучшения ранней диагностики данной патологии на сегодняшний день — внедрение маммографического скрининга [2–4]. Доказано, что внедрение маммографического скрининга способствует снижению смертности от РМЖ с не менее чем 70% уровнем охвата населения на 20% [4, 5]. На территории России скрининговая программа по ранней диагностике РМЖ проводится в Москве начиная с 2004 г. В комплекс мер входит выполнение маммографии в 1 (косой) проекции в возрастной группе 40–60 лет 1 раз в 2 года [6].

На протяжении многих лет в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (далее — Югре) РМЖ является самой частой опухолью в структуре заболеваемости среди женского населения со злокачественными новообразованиями. С 2007 г. на территории всего округа реализуется скрининговая программа по ранней диагностике РМЖ [7].

Материалы и методы

Ханты-Мансийск является административным центром Югры, основного нефтегазоносного района России. Женское население города в возрасте старше 40 лет, подлежащее маммографическому скринингу, насчитывает 10 910 человек.

В Окружной клинической больнице в рамках реализуемого маммографического скрининга акушерки смотрового кабинета и гинекологи проводят медицинское обследование молочных желез и выдают женщинам в возрасте 40 лет и старше направление на обследование. Стандарт скрининга: маммография в 2 проекциях (прямая и косая), оценка снимков одним рентгенологом, частота обследования — 1 раз в 2 года. Все обследования выполняют на цифровом маммографе. На рисунке приведен разработанный для маммографического скрининга алгоритм диагностических мероприятий.

Количественные данные по реализации маммографического скрининга приведены в табл. 1. С учетом полученных данных был оценен показатель охвата скринингом женского населения Ханты-Мансийска в возрасте старше 40 лет [8].

В 2010 г. впервые была выделена группа женщин, прошедших повторный раунд профилактического об-

следования, для которого также оценивали показатели качества реализации скрининга.

Результаты

Всего в рамках маммографического скрининга в Ханты-Мансийске были обследованы 6980 женщин. Из них 580 (8,3%) пациенткам с выявленными доброкачественными очаговыми изменениями на маммограммах рекомендовано дополнительное обследование в соответствии с алгоритмом. В табл. 2 отражены дан-

ные по результатам проведения полного комплекса диагностических мероприятий.

Из 917 женщин, прошедших в 2010 г. повторный раунд скрининга, дообследование проведено у 5,7%. РМЖ при скрининговой маммографии обнаружен у 35 женщин. В 2010 г. из 10 случаев злокачественных опухолей молочной железы, выявленных при профилактическом обследовании, 3 — диагностированы при повторном скрининге, остальные — при первичном раунде.

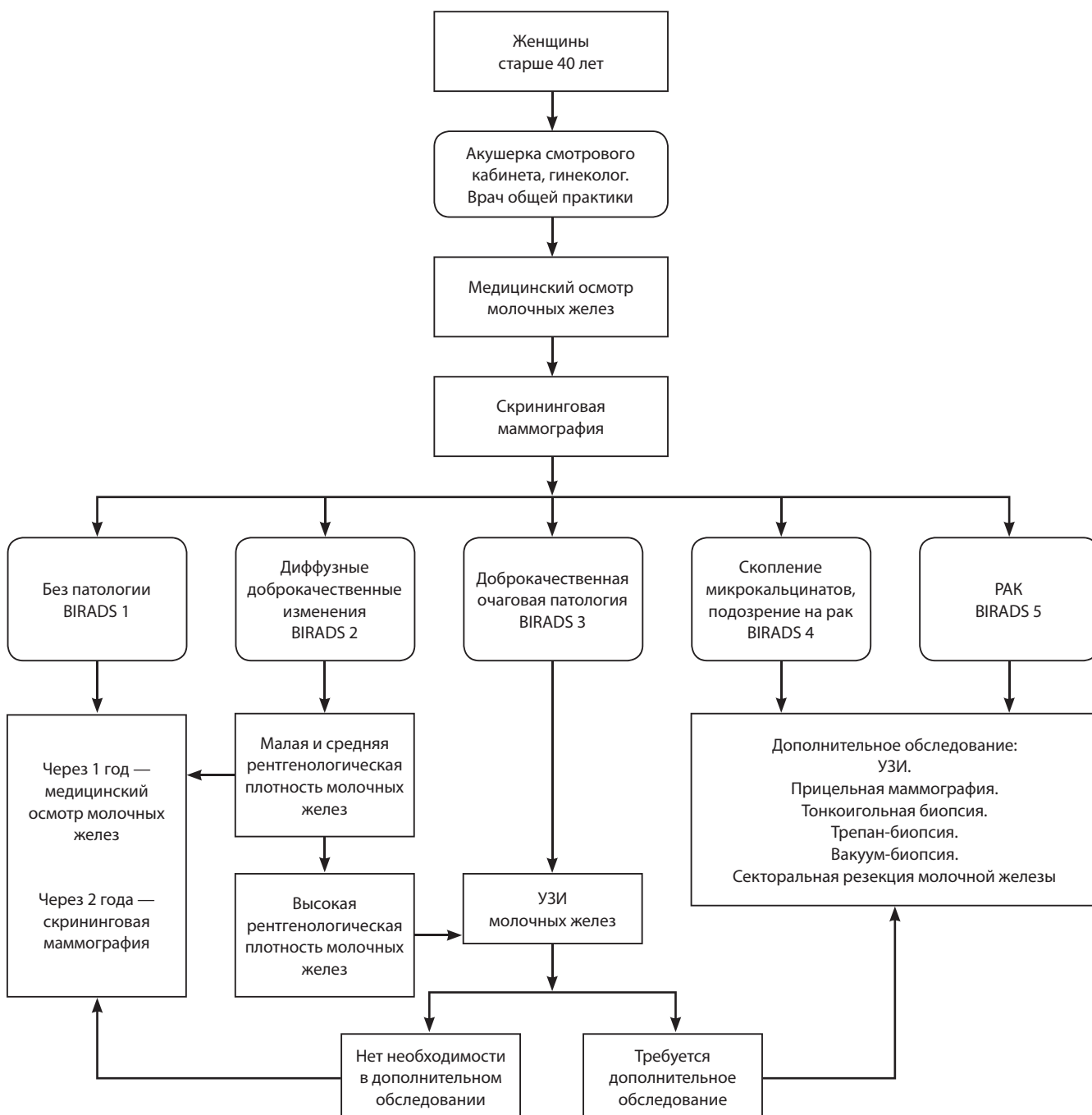


Таблица 1. Данные по числу маммографических обследований, выполненных пациенткам в возрасте старше 40 лет, проживающим в Ханты-Мансийске

Показатель	Число пациенток				
	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	всего
Всего маммографических обследований	1382	3084	2701	3204	10 371
Скрининговая маммография	807	2187	1898	2088	6980

Таблица 2. Характеристика очаговых изменений, выявленных при выполнении скрининговой маммографии в 2007–2010 гг.

Очаговые изменения	Число больных	
	абс.	%
Кисты или интрамаммарные лимфатические узлы	286	4,1
Фиброаденома	139	2
Локализованный аденоз	43	0,6
Локальный фиброз с/без скопления микрокальцинатов	112	1,6

Проведена оценка чувствительности скрининговой маммографии. При расчетах учитывали значение MST (Mean Sojourn Time). Показатель выявляемости РМЖ при первом раунде скрининга (2007–2010) составил 5,2 на 1000 обследованных пациенток. Заболеваемость РМЖ в 2006 г. (перед внедрением скрининга) среди женщин старше 40 лет достигала 147 случаев на 100 тыс. пациенток данной возрастной группы. Значение MST рассчитывали по следующей формуле [9]:

$$MST = \frac{P}{I},$$

где P — показатель выявляемости РМЖ при первом скрининге, I — заболеваемость на 1000 населения при отсутствии скрининга.

В соответствии с представленной формулой значение MST в 2006 г. составило 3,6.

Кроме того, был вычислен показатель чувствительности скрининговой маммографии (S):

$$S = \frac{0,0052}{0,00147 \times 3,6} = 0,982.$$

Таким образом, чувствительность скрининга составила 98,2%, что на 2% выше аналогичного показателя за период 2007–2009 гг.

Доля охвата женского населения скринингом по сравнению с прошлогодним показателем возросла более чем на 10% и достигла 55,6%. В 2010 г. 8,4% пациенток Окружной клинической больницы Ханты-Мансийска в возрасте старше 40 лет прошли повторный раунд обследования.

Выводы

В результате в рамках скрининга в Окружной клинической больнице Ханты-Мансийска были обследованы 6980 женщин. Дополнительное обследование рекомендовано 8,3% пациенток. Для повторного раунда скрининга аналогичный показатель составил 5,7%. Охват женского населения города скрининговой маммографией за 2007–2010 гг. — 55,6%. В 8,4% случаев пациенткам в возрасте старше 40 лет был назначен повторный скрининг.

Показатель выявления РМЖ при скрининге в Ханты-Мансийске превысил окружной в 2 раза и составил 5 случаев на 1000 обследованных (в 2007–2009 гг. по округу — 2,5 на 1000). В 2010 г. проведен расчет указанного показателя первого и повторного скрининга — 6,9 и 3,3 соответственно. Чувствительность скринингового теста (маммографии) составила 98,2%, что свидетельствует о высоком качестве работы врачей-рентгенологов и онкологов окружной больницы.

В настоящее время в отделении рентгенологических методов обследования больницы ведется работа над совершенствованием базы данных по скрининговому обследованию для оценки большего числа критериев качества программы и применения инноваций в других больницах Югры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tyczynski J.E., Bray F., Maxwell Parkin D. European Network of Cancer Registries (ENCR). International Agency for Research on Cancer. Breast Cancer in Europe. ENCR Cancer Fact Sheets 2002;2.
2. Демидов С.М., Берзин С.А., Лисьева С.Д. Активное выявление и лечение предрака молочных желез. Екатеринбург: УГМА, 2001.
3. Семиглазов В.Ф. Скрининг для раннего выявления рака молочной железы. Мед альманах 2008;(4):63–5.
4. Duffy S.W., Chen T.H.H., Yen A.M.F. et al. Methodologic issues in the evaluation of service screening. Breast Dis 2007;10:68–71.
5. Tabar L., Fagerberg C.J.G., Duffy S. et al. Update of the swedish two-country program of mammographic screening for breast cancer. Radiol Clin N Am 1992;1:187–209.
6. Сдвижков А.М., Борисов В.И., Васильева И.Д. и др. Скрининг рака молочной железы. Сиб онкол журн 2008;(2):72.
7. Захарова Н., Котляров Е. Опыт организации скрининговых мероприятий по ранней диагностике рака молочной железы в условиях северных регионов России. Рос онкол журн 2010;(3):31–3.
8. Boncz I., Sebestyen A., Dobrossy L. et al. The organization and results of first screening round of the Hungarian nationwide organized breast cancer screening program. Ann Oncol 2007;18:795–9.
9. Duffy S.W., Hill C., Esteve J. Quantitative methods for the evaluation of cancer screening. London: Arnold, 2001.

Контроль краев резекции в определении адекватности хирургического лечения «минимального» рака молочной железы

Ю.Л. Подберезина, В.Е. Синицын, Т.В. Алексеевская, В.М. Иванов
 ФГУ Лечебно-реабилитационный центр Минздравсоцразвития России, Москва

Контакты: Юлия Львовна Подберезина doctor_jul@mail.ru

Проанализированы результаты предоперационного обследования и лечения 15 пациенток с непальпируемым раком молочной железы. В комплекс обследования входили ультразвуковое исследование, рентгеновская маммография, диагностические пункции с цитологическим исследованием. Всем больным планировалось проведение органосохраняющего хирургического лечения. В исследование были включены пациентки с опухолевыми узлами размером до $1,0 \pm 0,2$ см и больные со скоплениями плеоморфных кальцинатов площадью до 1 см^2 . Во всех 15 случаях, по данным рентгенологического и гистологического исследований, подтверждено отсутствие роста опухоли в краях резекции.

Ключевые слова: непальпируемый рак молочной железы, скрининговая диагностика, внутритканевая маркировка, эксцизионная биопсия, секторография

Control of resection margins in the determination of adequate surgical treatment of nonpalpable breast cancer

Y.L. Podberezina, V.E. Sinitsyn, T.V. Alekseevskaya, V. M. Ivanov
 Federal Center of Treatment and Rehabilitation,
 Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

The study analyzed the results of preoperative examination and treatment of 15 patients with nonpalpable breast cancer. Complex diagnostics included ultrasound, X-ray mammography, needle biopsy. Breast-conserving surgery was planned for all the patients. We included patients with tumor sites of up to $1.0 \text{ cm} \pm 0.2 \text{ cm}$ and patients with clusters of pleomorphic calcifications area up to 1 cm^2 . All patients made interstitial markings tumor under X-ray control. According to radiological and histological examination of tumor growth in margins was absent in all 15 cases.

Key words: breast cancer, screening diagnostics, interstitial markings, excisional biopsy, X-ray control

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время занимает лидирующее место среди заболеваний женского населения планеты, особенно в возрастной группе старше 50 лет. Так, из 10 млн выявляемых в мире онкологических заболеваний РМЖ составляет $> 10\%$, а за последнее десятилетие данная патология превзошла по частоте встречаемости рак шейки матки [1, 2]. Особенно четко эта закономерность прослеживается в экономически развитых странах — США, Великобритании, Нидерландах, Швеции, где заболеваемость достигает 27 %. Такая неутешительная статистика в первую очередь связана с внедрением в практику современной диагностической аппаратуры, позволяющей выявлять РМЖ на более ранних стадиях, за счет чего увеличивается общая доля вновь выявленных видов рака. Положительный эффект, основанный на снижении смертности от данной патологии, отсрочен по времени на 7–10 лет. Например, только сегодня стала возможной оценка результатов

скрининговых программ, проводимых в США и Европе с 1990 г. (табл. 1).

Также это связано с проведением массовых скрининговых программ, особенно в отношении РМЖ, который, по мнению Международного агентства по изучению рака (МАИР, Лион), является «идеальной» опухолью для проведения популяционного скрининга [3].

Таблица 1. Результаты скрининговых программ

Страна	Снижение смертности, %
США	24
Великобритания	30
Нидерланды	10

С учетом требований, предъявляемых к современной скрининговой диагностике РМЖ (чувствительность, специфичность, минимальный вред для здоровья пациента, относительно приемлемая стоимость), ведущим методом считается рентгеномаммография. Это обусловлено получением при использовании данного метода диагностики минимального числа ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также простотой применения и обслуживания маммографического оборудования, что немаловажно при большом количестве обследуемых пациентов.

Применение подобных программ позволило внести кардинальные изменения в данные статистики по выявлению доклинических форм РМЖ, в том числе карцином *in situ* и, следовательно, способствовало проведению своевременного и адекватного лечения больных доступными средствами и методами [3–5]. С внедрением в практику современных методов диагностики, таких как цифровая рентгеномаммография, магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез, стереотаксическая биопсия, предоперационные разметки непальпируемых образований молочных желез, более широкое и оправданное использование получили методики малоинвазивной и органосохраняющей хирургии.

На сегодняшний день наиболее значимым аспектом проведения рентгеномаммографического скрининга является обнаружение ранних, часто непальпируемых «минимальных» РМЖ, которые могут быть представлены как узлами, так и скоплениями плеоморфных кальцинатов. Согласно современным мировым стандартам, «минимальным» считается рак с диаметром опухоли до 10 мм, «малым» — до 20 мм или при наличии более 15 кальцинатов различной степени плотности, формы и размера на 1 см² ткани молочной железы [6]. Общепринято мнение, что чем меньше размер первичной опухоли, тем лучше прогноз заболевания. Однако благодаря современным открытиям в молекулярной генетике было доказано, что не все виды «малого рака» (с размером опухоли до 1,0 см) характеризуются хорошим прогнозом. Это зависит от рецепторного статуса опухоли, степени ее злокачественности и наличия Her-2. При этом нельзя исключать преимущества более раннего выявления РМЖ и наименьшего размера опухоли в эффективности лечения таких больных.

Следующий важнейший этап в тактике обследования больных с «минимальным» РМЖ — определение и выбор метода получения верификации. Варианты выбора могут служить эксцизионная биопсия, секто-

Таблица 2. Преимущества и недостатки диагностических методик

Методика	Преимущества	Недостатки
Кор-биопсия с использованием лучевых методов диагностики	<ul style="list-style-type: none"> • Меньшая инвазивность по сравнению с эксцизионной биопсией • Минимальная частота развития осложнений • Минимизация последующих маммографических исследований • Отсутствие необходимости в госпитализации и общей анестезии • Отсутствие деформации молочной железы 	<ul style="list-style-type: none"> • Зависимость результата от размера молочной железы, метода визуализации патологического очага, его размера и расположения, соотношения жировой и железистой тканей, количества и качества материала (требуется около 10 образцов) • Необходимость в осуществлении многократных контрольных снимков для уточнения локализации биоптатной иглы • Невозможность рентгеноконтроля удаленного материала
Эксцизионная биопсия или секторальная резекция	<ul style="list-style-type: none"> • Получение адекватного количества материала для гистологического исследования • Определение достоверности с помощью секторографии • Возможность осуществления контроля краев резекции рентгенологически и гистологически • Выполнение срочного гистологического исследования с одномоментной коррекцией объема хирургического лечения • Независимость от размера и строения молочной железы и локализации патологического очага • Возможность выполнения хирургического лечения в окончательном и адекватном объеме по результатам гистологического исследования и секторографии 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимость в госпитализации и общей анестезии • Деформация молочной железы • Высокая инвазивность метода, обуславливающая развитие возможных осложнений • Частое отсутствие верификации при срочном гистологическом исследовании • Необходимость выполнения предоперационной внутритканевой разметки под контролем аппаратуры • Риск проведения недостаточных или сверхрадикальных операций

ральная резекция, тонкоигольная или стереотаксическая биопсии.

Каждая из этих методик имеет свои плюсы и минусы (табл. 2).

Кроме того, следует упомянуть об адекватности хирургического лечения при «минимальных» РМЖ. В ряде работ оценена эффективность выполнения широкой секторальной резекции с увеличением отступа от краев опухоли в пределах 1–10 мм. При этом риск развития местных рецидивов снижается практически в 5 раз (с 42 до 8,3%) [7]. Отмечено, что опухоли с гистологически низкой степенью злокачественности рецидивировали только в 2% случаев, а с высокой степенью — в 33% наблюдений у больных, не получавших дополнительного лечения. Однако достоверно оценить распространенность опухоли, в особенности если она представлена скоплением микрокальцинатов, достаточно сложно, соответственно также затруднительно выбрать необходимую ширину резекции. В результате приблизительно в 40% случаев требуется выполнение повторной операции из-за вовлечения в опухолевый процесс краев резекции [8, 9].

Основным критерием для определения и подтверждения оптимально выполненного объема хирургии является чистота краев резекции. В связи с этим широкое распространение получил метод рентгенологического контроля удаленного материала — секторография с последующим проведением срочного морфологического исследования чистоты краев резекции. Благодаря этому стало возможным незамедлительное расширение объема операции [10].

Цель исследования — уточнение локализации очага при «минимальных» РМЖ посредством внутритканевой маркировки под рентгеноконтролем, определение адекватного объема хирургического вмешательства и оценка чистоты краев резекции с помощью рентгенологического и гистологического контроля.

Материалы и методы

В исследование были включены 15 больных РМЖ, которым планировалось проведение органосохраняющего хирургического лечения в объеме широких секторальных резекций с рентгенологическим и гистологическим контролем краев резекции.

Возраст пациенток варьировал от 37 до 77 (в среднем — 57 ± 20) лет.

Всем больным был проведен стандартный комплекс обследований, включавший маммографию в двух проекциях, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и регионарных зон, диагностические пункции с цитологическим исследованием при возможности их выполнения.

Критерии отбора пациенток: наличие узлового образования в ткани молочной железы с признаками малигнизации или полученной верификацией разме-

ром $1,0 \pm 0,2$ см (с учетом погрешности на раздавливание ткани при маммографии) — BI-RADS 5; наличие скопления плеоморфных кальцинатов площадью до 1 см^2 — BI-RADS 5; отсутствие признаков распространения заболевания в ткани, исключающих мультифокальность и мультицентричность; отсутствие онкопатологии по органам и системам.

Маммографию выполняли на аппарате Mammomat 3000 (Siemens) с оцифровкой CR 85 (Agfa) с использованием кассет 18×24 и 24×30 см и выполнением дополнительных прицельных снимков с увеличением.

УЗИ осуществляли на аппарате Mindray M5 с линейными датчиками 7L6s (5.0/7.5/10.0MHz) и 10L4s (8.0/10.0/12.0MHz) в положении больных лежа на спине и сидя.

Предоперационную маркировку проводили с применением окончатой пластины во взаимно перпендикулярных плоскостях (прямой и боковой) для контроля постановки маркировочной пункционной иглы 19G, 9,0 см и раствором 1% метиленового синего объемом от 1,0 до 1,5 мл с последующей топографической разметкой на кожу.

Удаленный сектор прошивали хирургической нитью по медиальному краю и фиксировали к пластине с указанием ориентации: «верх», «низ», «медиальный», «латеральный» (рис. 1).

Секторографию выполняли с использованием стола с увеличением 1,8 и лупы с увеличением 1,8.

Обработку биопсийного и операционного материала проводили в патогистологической лаборатории с применением стандартных методик подготовки и окраски препаратов. Края резекции исследовали в пределах 2,0 см с интервалом в 0,5 см. Стандартно осуществляли иммуногистохимическое типирование опухоли.

Результаты

Рентгенологически в отобранной группе больных узловые образования молочной железы были выявлены в 7 (46,7%), а скопление микрокальцинатов — в 8 (53,3%) случаях (рис. 2).

Рентгенологический размер опухолевого узла варьировал по максимальной длине от 0,5 до 1,4 см, площадь его составляла от 0,2 до $1,3 \text{ см}^2$. Площади групп скопления микрокальцинатов определяли в интервале от 0,2 до $1,2 \text{ см}^2$.

Гистологически опухолевые узлы были обнаружены у 9 пациенток, причем у одной из них диагностировали два узла. Размеры узлов варьировали в пределах от 0,4 до 1,2 см. Из общего числа узлов «минимальные» виды рака верифицированы в 8 (80%), а «малые» — в 2 (20%) наблюдениях. Объем опухоли составлял от 0,04 до $1,15 \text{ см}^3$.

Больная М., 74 лет. Клинически здорова. Жалоб нет. При проведении скрининговой маммографии выявлено нарушение архитектоники ткани в верхненаружном ква-

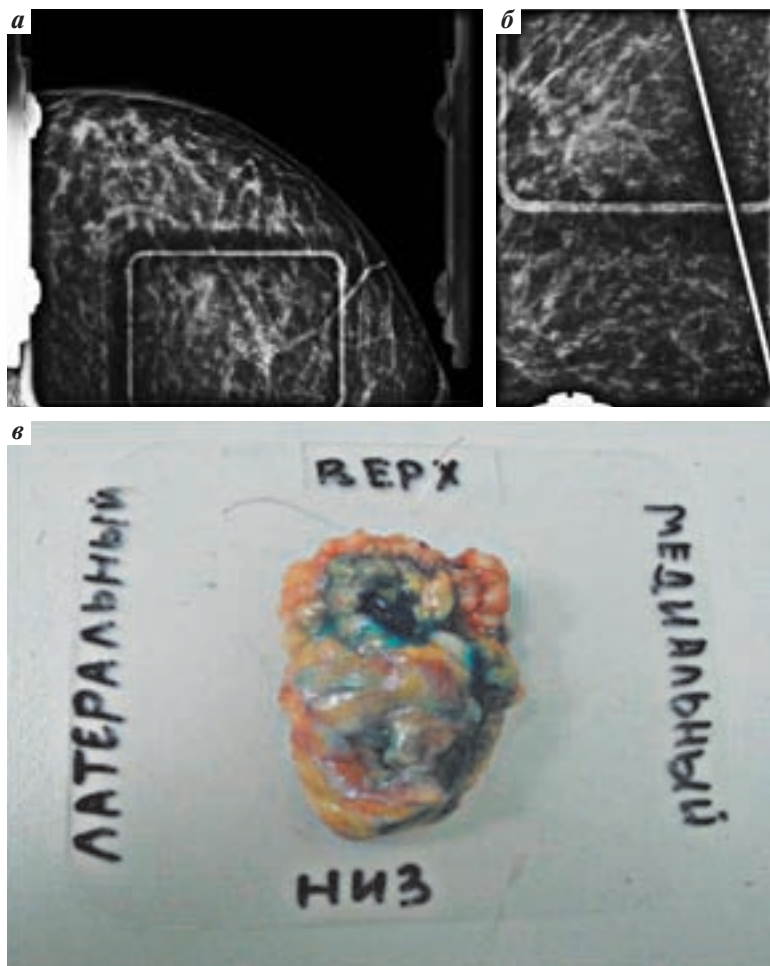


Рис. 1. Выполнение предоперационной маркировки с прошиванием удаленного сектора: а — увеличивающая окончатая плата; б — постановка маркировочной иглы; в — удаленный сектор, маркированный раствором метиленового синего

дранте правой молочной железы. Пациентке была выполнена прицельная маммография с двукратным увеличением. Обнаружено узловое образование повышенной интенсивности, без четких контуров, размерами 0,5 × 0,6 см. На предоперационном этапе была выполнена внутритканевая маркировка. Проведено хирургическое лечение в объ-

еме секторальной резекции с последующей секторографией удаленного материала, разметкой краев резекции и их гистологическим исследованием. Подтверждена чистота краев резекции.

Гистологически выявлен инфильтративный протоковый рак 0,3 × 0,4 × 0,9 см, G₁ (рис. 3).

Рентгенологический размер удаленного сектора варьировал по максимальной длине от 3,2 до 11,2 см, средняя площадь составила 42,34 см², гистологический размер — от 3,2 до 12 см, площадь — 45,1 см².

Разница в размерах и площадях (2,8 см²) была связана с раздавливанием сырого материала прижимной пластиной маммографа.

Во всех 15 случаях оценивали рентгенологическую чистоту краев резекции, которая составила 100%. Удаленность от опухоли или группы кальцинатов определяли от центра образования, ее показатели варьировали от 0,5 до 4,2 см.

Гистологически чистота краев резекции была подтверждена во всех 15 (100%) случаях и оценена по

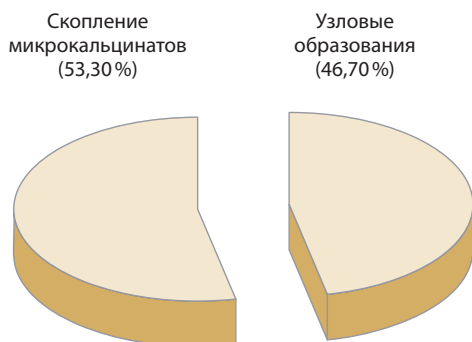


Рис. 2. Виды патологии

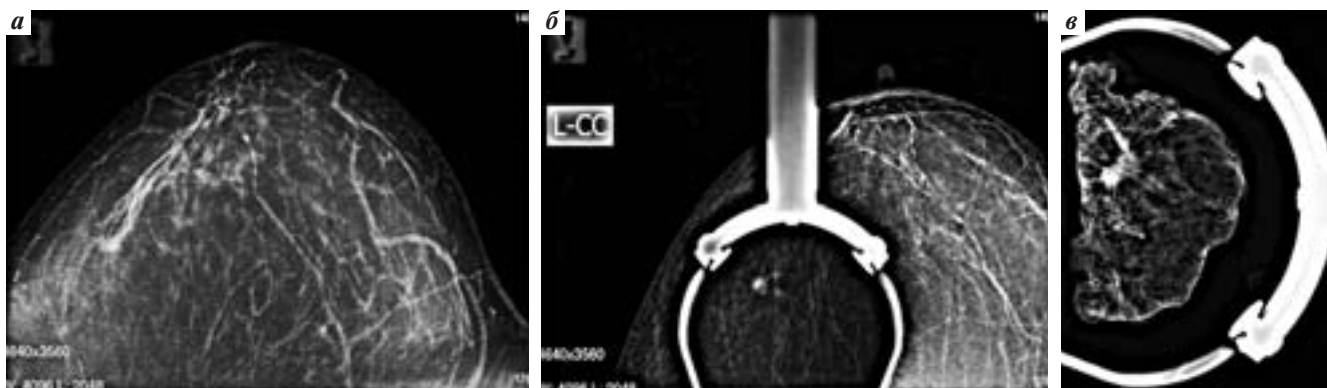


Рис. 3. Больная М. Результаты гистологического исследования: а — «минимальная» опухоль молочной железы, СС-проекция; б — прицельный снимок с двукратным увеличением; в — удаленный сектор молочной железы с углом

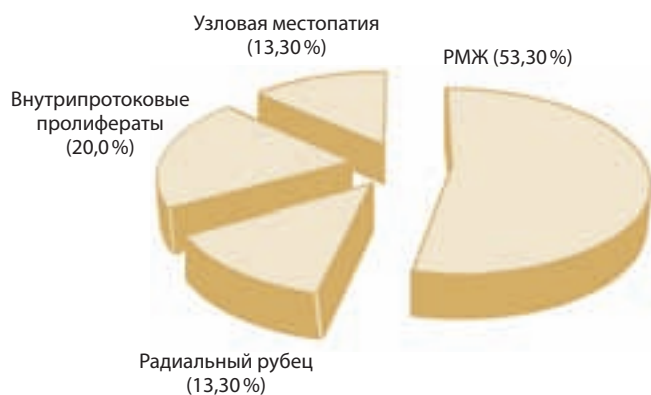


Рис. 4. Патоморфологические диагнозы

удаленности среза от центра опухоли или до 2,0 см шагово по 0,5 см — в случаях с микрокальцинатами.

Патоморфологические диагнозы распределились следующим образом: у 8 (53,3%) пациенток выявлен

РМЖ (*in situ* протоковый, дольковый, инфильтративный протоковый, G_{1-2}), у 2 (13,3%) — радиальный рубец Сэмба, у 3 (20%) — внутрипротоковые пролифераты с признаками атипии и у 2 (13,3%) — узловая форма фиброзно-кистозной болезни (рис. 4).

Больная Я., 36 лет . Жалоб нет. При проведении скрининг-маммографии обнаружены 2 скопления плеоморфных микрокальцинатов в центральном отделе правой молочной железы, имевшие площади 0,4 и 0,7 см². Предоперационно пациентке была выполнена внутритканевая маркировка локализационными иглами с использованием 1% раствора метиленового синего (1,0 мл) и топографической разметкой на кожу . Проведено хирургическое лечение в объеме секторальной резекции с последующей секторографией удаленного материала, разметкой краев резекции и их гистологическим исследованием. Подтверждена чистота краев резекции.

Гистологически диагностирован инфильтративный протоковый рак, фокус протокового рака *in situ* — 0,8 × 0,6 × 0,6 и 0,4 × 0,3 × 0,3 см, G_1 (рис. 5).

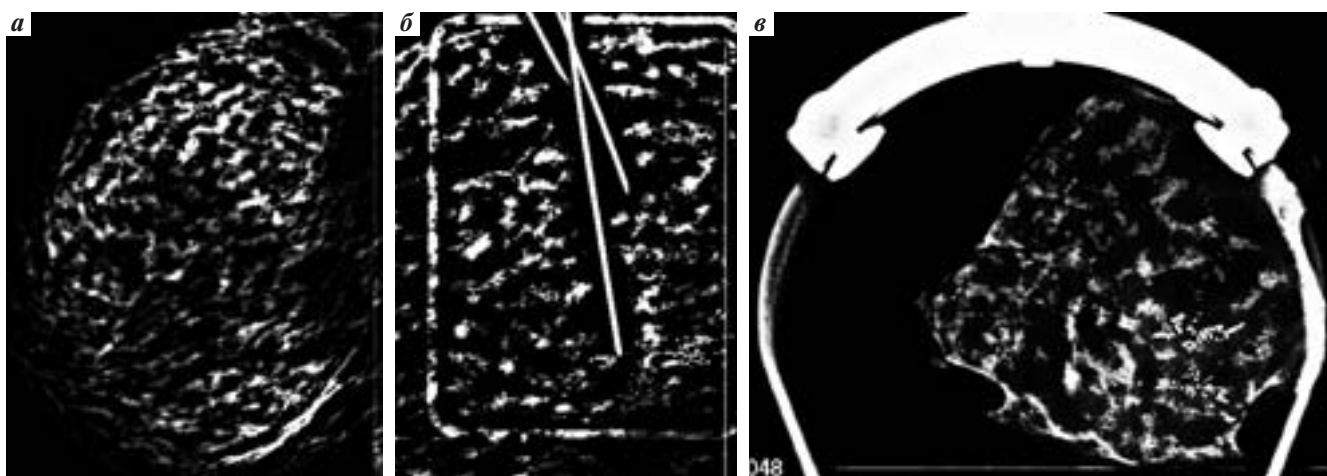


Рис. 5. Больная Я. Результаты гистологического исследования: а — на МЛ-проекции в центральном отделе — скопление плеоморфных кальцинатов; б — постановка локализационной иглы; в — удаленный сектор молочной железы

Выводы

Постоянно растущая заболеваемость РМЖ обуславливает поиск массового и точного метода обследования, отвечающего современным требованиям по выявлению наиболее ранних форм рака. В связи с этим требуется применение менее инвазивной тактики хирургического

лечения при сохранении адекватности объема операций. Необходимо сочетание предоперационных маркеров «минимальных» и «малых» видов рака с рентгенологическим и морфологическим исследованиями краев резекции для улучшения отдаленных результатов и безрецидивной выживаемости больных РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семиглазов В.В., Топузов Э.Э. Рак молочной железы. Под ред. В.Ф. Семиглазова. М.: Медпрессинформ, 2009.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М.: МИА, 2008.
3. Cleator S., Heller W., Coombes R.C. Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007;8:235–44.
4. Hudis C.A. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007;357:39–51.
5. Miller A.B., To T., Baines C.J. et al. The Canadian National Breast Screening Study 1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow up. *Ann Intern Med* 2002;137:305–15.
6. Семиглазов В.Ф., Веснин А.Г., Моисеенко В.М. Минимальный рак молочной железы. СПб.: Гиппократ, 1992.
7. Schwarts G.F., Solin L.J., Olivotto I.A., Ernster V.L. The consensus conference on the treatment of *in situ* ductal carcinoma of the breast, April 22–25, 1999. *Breast J* 2000;6(1):4–13.
8. Shapiro S., Venet W., Strax P. et al. Periodic screening for breast cancer. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.
9. Lagios M.D. Ductal carcinoma *in situ*: Controversies in diagnosis, biology, and treatment. *Breast J* 1995;1(2):68–78.
10. Rubio I., Mirza N., Sahin A. et al. Role of specimen radiograph in patient treated with skin-sparing mastectomy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *ASCO*, 2000. Abstr 346.

МАММОГРАФИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЕЕ ФАКТОРЫ В СВЕТЕ ПОВЫШЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

Д.А. Васильев, А.Н. Зайцев, Л.М. Берштейн

ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Контакты: Дмитрий Алексеевич Васильев DVasilyev@hotmail.com

Накоплено много данных о том, что высокая маммографическая плотность (МГП) является независимым фактором риска развития рака молочной железы. С учетом этого обстоятельства обобщены данные исследований относительно связи МГП с антропометрическими, гормональными, генетическими и генотоксическими факторами. Отмечена обратная связь МГП с факторами риска — возрастом, числом родов, индексом массы тела и соотношением окружности талии и окружности бедер.

В большинстве исследований установлена прямая связь МГП с уровнем пролактина и инсулиноподобным фактором роста-1 в крови у пациенток пременопаузального возраста. Связь МГП с содержанием в крови эстрогенов, тестостерона, половые гормоны связывающего глобулина, носит неоднозначный характер. Не исключено действие гормонов, особенно эстрогенов, опосредованное через катехолэстрогены и/или свободнорадикальные продукты, ассоциированные с МГП. Имеются определенные доказательства влияния генетического компонента на МГП; в первую очередь это относится к CO MT Val158Met, IGF-1 rs6220 A>G и UGT1A1 у пациенток в пременопаузе, а также к ESR1 (XbaI и PvuII) — в периоде менопаузы.

Несмотря на то что на риск развития рака молочной железы, опосредуемый увеличением МГП, оказывают влияние различные факторы, существует необходимость в поиске дополнительных критериев, связанных с этим процессом, а также в выявлении и апробации мер превентивного воздействия.

Ключевые слова: рак молочной железы, риск, патогенез, маммографическая плотность, эстрогены, андрогены, инсулин, гены, активные формы кислорода

Mammographic density and factors determining it from the point of view of high oncological risks

D.A. Vasilyev, A.N. Zaitsev, L.M. Berstein

Federal State Institution N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
Ministry of Health and Social Development, St. Petersburg

There is now extensive proof that high percentage of mammographic density (MD) is an independent risk factor for breast cancer. Taking this into account, the research data are summarized with regard to relation of MD to anthropometric, as well as hormonal, genetic and genotoxic factors. There is a negative correlation between MD and such risk factors as age, number of deliveries, BMI and waist-hip ratio. Most investigations show a direct connection between MD and prolactin level or insulin-like growth factor in blood, mostly in premenopausal women. Relations of MD with blood estrogens, testosterone, sex hormone binding globulin prove to be too diverse to be taken in account of. It is possible that the action of hormones, especially estrogens, is mediated through their metabolites catecholestrogens and /or reactive oxygen species. There is certain evidence that a genetic component plays a role in MD. It refers to COMT Val158Met, IGF-1 rs6220 A>G and UGT1A1 in premenopausal women, and to ESR1 (XbaI и PvuII) in menopausal cases.

Although it is obvious that the risk of breast cancer related to MD is brought about by many factors, there is a necessity for studying additional criteria modifying the process, as well as for searching means for preventing it.

Key words: breast cancer, risk, pathogenesis, mammographic density, estrogens, androgens, insulin, genes, reactive oxygen species

Введение

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). Стандартизированные показатели заболеваемости РМЖ в России в период с 1997 по 2007 г. увеличились с 35,82 до 42,74 случая на 100 000 населения, что соответствует приросту на 16,07 %, а среднегодовой темп прироста был равен 1,5 %. «Грубые» показатели заболеваемости РМЖ за те же 10 лет повысились с 51,74 до 67,95 случая на 100 000 населения (прирост — 27,72%), а среднегодовой темп прироста составил 2,48 % [1].

Одним из объяснений этого является недооценка доступных для анализа факторов риска, в частности маммографической плотности (МГП).

МГП является собирательным понятием и определяется соотношением эпителиального и стромального компонентов, с одной стороны, и жира — с другой [2, 3]. С возрастом величина МГП снижается и, как правило, не превышает у женщин в постменопаузе 10–30 % [3–6]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что повышение МГП связано с увеличением риска развития РМЖ в 3–6 раз [4, 5], что

заметно выше, чем весомость других факторов риска (возраст женщины при наступлении менархе и менопаузы, масса тела, наличие сахарного диабета — СД) [7–9]. V.A. McCormack и I. dos Santos Silva в 2006 г. [10] опубликовали данные метаанализа связи величины МГП с риском возникновения РМЖ. Авторы обобщили результаты 42 исследований, включающих суммарно более 14 000 случаев РМЖ и 226 000 женщин без РМЖ, и подтвердили, что высокий процент МГП связан с увеличением риска развития данного заболевания. В то же время рентгенологами, так же как и маммологами, обсуждается проблема трудности выявления ранних форм РМЖ из-за повышенной МГП [8]. Однако в перекрестном исследовании было показано, что процент МГП у пациенток с развившимся РМЖ был все-таки выше, чем у тех, у кого заболевание за период наблюдения не возникло [6].

Чаще всего МГП оценивают с помощью количественных (шкала Бойда и компьютерная оценка процентного отношения плотности ко всей молочной железе) и качественных (шкала Вульфа и BIRADS — Breast Imaging Reporting and Data Systems) методов, результаты которых в целом сопоставимы [4, 5]. По международным данным, представленным группой BCPCG (Breast Cancer Prevention Collaborative Group), наибольшее значение после коэффициента Гейла придается количественной МГП [11]. При сочетании этих показателей прогностическая ценность предсказания риска развития РМЖ увеличивается с 0,607 до 0,632, что, тем не менее, вынуждает искать дополнительные факторы и критерии, предсказывающие этот риск с большей вероятностью.

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщить данные о роли антропометрического, гормонально-метаболического и генетического фона организма, способных оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на плотность молочных желез или МГП.

Как уже было отмечено, показатель МГП снижается с увеличением возраста, в то время как число случаев РМЖ при этом растет. Этот явный парадокс объясняется с помощью модели Пайка [12]. Модель основана на концепции существования «экспонируемой» ткани молочных желез, количество (доля) которой достигает максимума своего развития к возрасту менархе, а затем постепенно снижается до минимума ко времени наступления менопаузы. Доля «экспонируемой/старееющей» ткани молочных желез дополнительно уменьшается при беременностях, завершившихся родами, что сопровождается снижением МГП. Важность родов подтверждается и другими исследователями. Так, показано, что с каждым последующим рождением МГП снижалась в среднем на 2% [3, 4]. В то же время отмечено, что наступление менопаузы сопровождается уменьшением МГП в среднем на $\geq 8\%$ [3, 4].

Свойственное периоду старения (по крайней мере, до определенного возраста) увеличение индекса массы тела (ИМТ) связано с МГП инверсно как в пременопаузе [13–16], так и в менопаузе [17–19]. Это касается, с некоторыми исключениями, и соотношения окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ) [13, 20]. Поскольку эти антропометрические данные являются отражением гормонального фона организма, есть основания перейти к непосредственному анализу роли последнего в формировании МГП с учетом значимости таких сведений и применительно к оценке факторов риска развития РМЖ.

Связь МГП с гормональными факторами

Влиянию эндогенных гормонов на МГП посвящено немалое число исследований, основные результаты которых (в том числе после поправки на ИМТ) представлены в табл. 1 и 2. Следует напомнить, что непрямым доказательством роли эстрогенов в определении высокой МГП являются данные исследований, продемонстрировавших, что плотность молочных желез возрастает по мере увеличения длительности применения комбинированной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [8, 21, 22] и снижается при назначении тамоксифена [5, 23]. У пациенток с низкой плотностью молочных желез вероятность ее повышения под влиянием ЗГТ больше, чем у женщин с более высокой плотностью, однако вероятность заболевания РМЖ выше у пациенток с высокой плотностью [9]. Немаловажно, что у больных, получавших монотерапию эстрогенами, величина МГП практически не изменялась, что заставляет со вниманием отнестись к сведениям о возможности наличия какой-либо связи между содержанием этих и других гормонов в крови обследуемых и показателем у них МГП.

Логично опять-таки начать с эстрогенов, которые по целому ряду критериев оказывают заметное влияние на молочные железы. Несмотря на это, как видно из табл. 1, в отношении связи эстрогенемии с МГП получены противоречивые данные, причем в большинстве исследований этой связи вообще не выявлено. Так, отсутствовала связь МГП с уровнями в крови эстрогена (в 7 из 9 исследований), эстрадиола E_2 (в 10 из 13) или свободного E_2 (в 8 из 10) как в пременопаузе, так и в менопаузе. Только в 3 исследованиях у женщин в менопаузе [19, 27, 35] обнаружена прямо пропорциональная связь МГП с уровнем E_2 в крови, в 2 — с концентрацией эстрогена [26, 27] и в 2 — со свободным E_2 [27, 35]. Наличие обратной связи МГП с эстрогенемией установлено у пациенток в менопаузе, завершивших курс ЗГТ [28]. У них же отмечена обратная связь МГП с уровнем тестостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата и отношением ИПФР-1 к ИПФР-СБ-3 (см. табл. 1, 2). В то же время R.M. Tamimi et al. [19] выявили прямую связь между

Таблица 1. Анализ связи уровня половых гормонов с МГП

Гормон в крови	Число работ	Менструальный статус	Направление связи		
			прямая	нет связи	обратная
Эстрон	9	Пременопауза		Meyer et al. [24]; Noh et al. [25]	
		Менопауза	Bremnes et al. [26]; Greendale et al. [27]	Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Sprague et al. [30]; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]	Aiello et al. [28]**
Эстрадиол	13	Пременопауза		Meyer et al. [24]; Noh et al. [25]; Boyd et al. [33]; Yong et al. [34]	
		Менопауза	Tamimi et al. [19]; Greendale et al. [27]; Johansson et al. [35]	Bremnes et al. [26]; Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Sprague et al. [30]; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]; Boyd et al. [33]	Aiello et al. [28]**
Свободный эстрадиол	10	Пременопауза		Noh et al. [25]; Boyd et al. [33]	
		Менопауза	Greendale et al. [27]; Johansson et al. [35]	Tamimi et al. [19]; Bremnes et al. [26]; Aiello et al. [28]*; Sprague et al. [30]; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]	Aiello et al. [28]**; Boyd et al. [33]
Прогестерон	8	Пременопауза	Furberg et al. [14]; Noh et al. [25]	Meyer et al. [24]; Boyd et al. [33]	
		Менопауза	Sprague et al. [30]	Greendale et al. [27]; Warren et al. [32]; Boyd et al. [33]	
ПГСГ	13	Пременопауза	Yong et al. [34]	Noh et al. [25]; Boyd et al. [33]	
		Менопауза	Bremnes et al. [26]; Sprague et al. [30]; Warren et al. [32]; Boyd et al. [33]	Guthrie et al. [18]; Tamimi et al. [19]; Greendale et al. [27]; Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Verheus et al. [31]; Johansson et al. [35]	
Тестостерон	12	Пременопауза		Furberg et al. [14]; Yong et al. [34]	Aiello et al. [28]**; Walker et al. [36]
		Менопауза	Tamimi et al. [19]	Guthrie et al. [18]; Bremnes et al. [26]; Greendale et al. [27]; Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Sprague et al. [30]; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]	
Андростендион	7	Пременопауза		Furberg et al. [14]	Aiello et al. [28]**; Walker et al. [36]
		Менопауза		Tamimi et al. [19]; Bremnes et al. [26]; Aiello et al. [28]*; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]	

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — у пациенток, не получающих ЗГТ, ** — у больных, прошедших курс ЗГТ. ПГСГ — половые гормоны связывающий глобулин.

концентрацией тестостерона в крови и значением МГП (см. табл. 1).

Не меньшее влияние на молочные железы оказывает и прогестерон, однако только в 2 из 4 работ обнаружена прямая связь уровня прогестерона в крови с МГП в пременопаузе [14, 25]. В 3 из 4 исследований в менопаузе связи между уровнем прогестерона и МГП не зарегистрировано [27, 32, 33] (см. табл. 1). В 5 работах [26, 30, 32–34] продемонстрирована прямая связь уровня ПГСГ с величиной МГП, в то время как в 9 исследованиях эта связь исчезала после поправки на ИМТ (см. табл. 1).

Содержание в крови гормона роста было прямо пропорционально связано с МГП у женщин в пременопаузе, но эта связь, как и в случае ряда других параметров, исчезала после поправки на ИМТ [33, 37]. Пролактинемия оказалась связана с МГП прямо пропорционально у женщин в пременопаузе в 2 [33, 36] из 4 исследований, а в менопаузе — в 3 [27, 29, 33] из 7 (см. табл. 2). Однако следует еще раз отметить, что в большинстве работ прямая связь пролактинемии с МГП исчезала после поправки на ИМТ.

Установлено влияние ИПФР-1 на рост клеток и пролиферацию эпителиальных и стромальных кле-

Таблица 2. Связь уровня ростовых факторов, пролактина и надпочечниковых андрогенов с МГП

Гормон в крови	Число работ	Менструальный статус	Направление связи		
			прямая	нет связи	обратная
Пролактин	9	Пременопауза	Boyd et al. [33]; Walker et al. [36]	Meyer et al. [24]; Maskarinec et al. [38]	
		Менопауза	Greendale et al. [27]; McCormack et al. [29]; Boyd et al. [33]	Tamimi et al. [19]; Johansson et al. [35]; Maskarinec et al. [38]; Bremnes et al. [39]	
ДЭАС-сульфат	5	Пременопауза		Furberg et al. [14]	Aiello et al. [28]**; Walker et al. [36]
		Менопауза		Tamimi et al. [19]; Aiello et al. [28]*; Verheus et al. [31]	
ИПФР-1	13	Пременопауза	Boyd et al. [33]; Walker et al. [36]; Byrne et al. [41]; Diorio et al. [42]; Guo et al. [43]	Furberg et al. [14]; Maskarinec et al. [38]; dos Santo Silva et al. [44]; Lai et al. [45]	
		Менопауза	Bremnes et al. [39]	Boyd et al. [33]; Byrne et al. [41]; Aiello et al. [28]*; Diorio et al. [42]; dos Santo Silva et al. [44]; Johansson et al. [35]; Maskarinec et al. [38]; McCormack et al. [29]	
ИПФР-СБ-3	11	Пременопауза		Boyd et al. [33]; Walker et al. [36]; Byrne et al. [41]; dos Santo Silva et al. [44]; Lai et al. [45]	Diorio et al. [42]
		Менопауза		Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Boyd et al. [33]; Johansson et al. [35]; Maskarinec et al. [38]; Bremnes et al. [39]; Byrne et al. [41]; Diorio et al. [42]; dos Santo Silva et al. [44]	
Соотношение ИПФР-1/ ИПФР-СБ-3	7	Пременопауза	Boyd et al. [33]; Byrne et al. [41]	Diorio et al. [42]; dos Santo Silva et al. [44]; Lai et al. [45]	
		Менопауза	Bremnes et al. [39]	Aiello et al. [28]*; Boyd et al. [33]; Byrne et al. [41]; Diorio et al. [42]; dos Santo Silva et al. [44]	Aiello et al. [28]**

Примечание. ДЭАС — дегидроэпиандростерон; ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ИПФР-СБ-3 — ИПФ-связывающий белок-3.

ток молочной железы [40]. По данным эпидемиологических исследований, высокий уровень ИПФР-1 связан в определенной возрастной группе с увеличенным риском развития РМЖ [8, 11]. При исследовании уровня ИПФР-1 была обнаружена прямая связь с МГП в 5 [33, 36, 41–43] из 9 [14, 38, 44, 45] исследований у пациенток в пременопаузе и только в 1 [38] из 9 — в менопаузе (см. табл. 2). Установлено, что уровень ИПФР-СБ-3 в крови практически не связан с МГП, за исключением результатов одного исследования [42] (см. табл. 2). Связь МГП с отношением ИПФР-1 к ИПФР-СБ-3 носила разнонаправленный характер, но преимущественно отсутствовала как в пременопаузе (в 3 из 5 исследований), так и в менопаузе (в 5 из 6 работ). В лонгитудинальном исследовании у больных в пременопаузе высокий уровень ИПФР-1 был

ассоциирован с незначительным увеличением площади «неплотной» (жировой) ткани, а у пациенток в менопаузе — с незначительным повышением МГП [47]. В одной из работ выявлена прямая связь содержания ИПФР-1 не в сыворотке крови, а в ткани молочной железы с величиной МГП [43].

Исследований, посвященных оценке связи инсулинемии с величиной МГП, в доступных литературных источниках нами не найдено. Однако, по нашим данным, в группе с пониженной МГП имеет место более интенсивная стимуляция пероральной глюкозой секреции инсулина [48]. В то же время следует отметить, что концентрация в циркуляторном русле гормонов жировой ткани — лептина и адипонектина — не была заметным образом связана с МГП как в пременопаузе [14, 15], так и в постменопаузе [29, 49]; аналогичные

данные были получены в отношении содержания в крови деривата проинсулина — С-пептида [13].

По имеющимся данным, не выявлено различий в величине МГП у больных с наличием СД и без такового. Правда, такое заключение строится, главным образом, лишь на данных исследования Minnesota Breast Cancer Family Study, в котором приняли участие 6130 женщин [32]. При этом в той же работе указано, что риск развития РМЖ у больных СД 2-го типа был выше на 44 % и составлял 1,44 (95 % доверительный интервал 0,89–2,32) [32], что согласуется и с другими данными о способности СД увеличивать риск возникновения онкологических заболеваний [7].

Связь МГП с генетическими факторами

Доля наследственных/семейных факторов (которые далеко не всегда обусловлены лишь генетическими особенностями) в определении величины МГП достигает, по некоторым данным, $\geq 60\%$ [5, 50]. Так, в крупном популяционном исследовании [50], включавшем 35 019 пациенток, обнаружена прямая связь между наследственными случаями РМЖ и наличием высокой МГП. При этом у кровных родственниц больных РМЖ величина МГП была на 17 % выше, чем в популяции в целом, а если РМЖ у родственников был диагностирован в возрасте до 50 лет, то показатель МГП был выше в среднем на 22 % [50].

В последние годы появляется все больше работ, посвященных изучению роли одиночных полиморфизмов генов, предположительно связанных с риском развития РМЖ, т. е. генов-кандидатов. Большинство генов-кандидатов относится к регуляторам метаболизма стероидных гормонов, рецепторов гормонов и ИПФР, а также к генам, ассоциированным с доказанным (*BRCA1/BRCA2*) риском возникновения РМЖ. Основные данные, полученные в этом разделе, могут быть представлены следующим образом.

COMT Val158Met, или катехол-О-метилтрансфераза (COMT), путем метоксилирования инактивирует важные, в том числе для опухолевого роста, 2- и 4-гидроксистероиды (катехолэстрогены). Носительство генотипа *Val158Met* сочетается со снижением активности COMT. Соответственно большое значение имеет то, что именно в пременопаузе, а не в менопаузе у носительниц гомозигот по аллелю *Met* выявлена более низкая МГП [51–53]. В большинстве исследований, проведенных у пациенток в менопаузе, наличие связи между носительством двух копий аллеля *Met* и МГП подтвердить не удалось [32, 51, 54].

ESR1 XbaI, PvuII входят в число полиморфизмов гена рецепторов эстрогенов- α (*ESR*). Предполагают, что носительство этих полиморфизмов сочетается с посттранскрипционными событиями в судьбе *ESR* и способностью последних связываться с эстрогенами. В проспективных когортных исследованиях выявлена

более высокая МГП при носительстве х-аллелей *XbaI* у женщин в менопаузе [17, 55], хотя в других исследованиях [32, 53] этого не показано. При носительстве одной или двух копий р аллеля *PvuII* отмечено повышение МГП [17, 55, 56]. Еще в одном исследовании зарегистрирована низкая экспрессия гена *ESR1* при высокой МГП только у пациенток в менопаузе — как у получающих ЗГТ, так и у тех, которым ЗГТ не проводили [57].

Два полиморфизма (*Val660Leu* и *His770His*) в гене рецептора прогестерона (*PGR*) терминологически обозначают как **PROGINS complex**. Их носительство ассоциировано со связыванием лиганда и транскрипцией гена *PGR*. В проспективных исследованиях [32, 55, 58] не у становлено связи *Val660Leu* и *His770His* со значением МГП у женщин в менопаузе. Однако при сочетании дикого типа *PROGINS* с мутацией гена стероидогенеза *CYP17* вероятность выявления высокой МГП возрастает более чем в 4 раза [58].

IGFBP-3 — 202C > A — полиморфизм, локализованный в промоторной части гена и ассоциированный с повышением уровня ИПФР-СВ-3 в крови. У пациенток в пременопаузе [44, 59] влияния носительства данного генотипа на МГП не обнаружено. Однако в исследовании, проведенном в Торонто, при том же состоянии репродуктивной функции выявлены значительно более высокие показатели МГП у носительниц двух копий А-аллеля [45]. У женщин в менопаузе [44, 45, 60] связи данного полиморфизма с величиной МГП не установлено.

IGF-1 rs1520220 C > G u rs6220 A > G. Полиморфизм ИПФР-1 *rs1520220 C > G* локализован в интроне 3, в то время как *rs6220 A > G* — в 3'-нетранслируемом регионе. В канадском исследовании среди женщин в пременопаузе наиболее высокая МГП была отмечена у носительниц 2 копий G-аллеля *rs1520220* [59]. В норвежском исследовании аналогичные результаты были получены у пациенток в менопаузе [60]. Тем не менее в других исследованиях [45, 46] связи МГП с носительством того же аллеля выявить не удалось. С другой стороны, существуют работы [46, 59], в которых наибольшие показатели МГП были обнаружены у носительниц двух копий G-аллеля *rs6220*.

CYP19A1 +27(TCT)+/- u +268T > C. *CYP19A1 +27(TCT)+/-* является инсерционно/делеционным полиморфизмом в интроне 4 гена ароматазы. *CYP19A1 +268T > C* находится в 10-м экзоне 3'-нетранслируемого региона гена. В пременопаузе *rs936306* TT-генотип ароматазы коррелировал с 6,2% снижением МГП в отличие от TC/TT-генотипа [56]. Однако у пациенток в менопаузе не выявлено связи этого и других перечисленных полиморфизмов с величиной МГП [32, 54].

Гены-супрессоры. Установлено, что у носительниц мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* (физиологическая функция которых — поддержание репарации ДНК)

уровень МГП не отличался от такового в группе сравнения [44, 46, 61], хотя у части обследованных женщин наблюдалась тенденция к увеличению МГП [62].

GHI -57G > Tu GHI -75G > A. У гомозиготных носительниц полиморфизма гормона роста *GHI-57T* отмечена довольно высокая МГП по сравнению с данным показателем у носительниц других полиморфных вариантов [37]. Аналогичная тенденция выявлена и у гомозиготных носительниц *GHI-75A*-аллеля [37]. В то же время связи МГП с полиморфизмом гена рецептора гипоталамического стимулятора гормона роста не обнаружено [37].

UGT — часть комплекса, кодирующего глюкуро-нилтрансферазы, которые участвуют в гидроксировании стероидных гормонов. В пременопаузе у носительниц генотипа 7/7 *UGT1A1* МГП оказалась ниже на 16,5%, чем у носительниц 6/6 генотипа [54]. Наоборот, в менопаузе наличие генотипа 7/7 *UGT1A1* сопровождается повышением МГП на 6,2%, особенно у пациенток, получающих ЗГТ [54]. Однако другой полиморфный вариант (*UGT2B10*) продемонстрировал обратную связь с МГП у женщин как в пременопаузе, так и в менопаузе, но только у получавших ЗГТ, в то время как у пациенток, которым ЗГТ не проводили, данная связь отсутствовала [57].

При носительстве целого ряда не упоминавшихся здесь полиморфизмов закономерных связей с величиной МГП не установлено [5, 17, 32, 53, 58].

Связь МГП с показателями окислительного стресса

Значительная часть случаев РМЖ признаны эстрогенозависимыми. Однако с наступлением менопаузы уровень эстрогенов снижается, а частота опухолей продолжает расти. Данное противоречие, по крайней мере отчасти, может быть объяснено тем, что после прекращения менструаций продукция эстрогена и E_2 в существенной степени ослабевает и относительно возрастает значение метаболитов классических эстрогенов, в основном их гидроксипроизводных, и прежде всего катехолэстрогенов [21, 63, 64]. Ряд этих производных, образуя свободнорадикальные продукты, могут в отличие от классических эстрогенов индуцировать генотоксическое повреждение [63, 65].

По некоторым наблюдениям, уровень 2-гидроксиэстрогена и его соотношение с 16- α -гидроксиэстроном были достоверно выше у пациенток с повышенной МГП [66]. В то же время у женщин, получающих ЗГТ, установлена обратная связь между экскрецией гидроксиметаболитов эстрогенов с мочой и величиной

МГП [21]. По данным трех исследований, маркер перекисного окисления липидов (окислительного стресса) — уровень малонового диальдегида (МДА) в моче коррелировал с МГП прямо пропорционально [67, 68] как в пременопаузе, так и в менопаузе. Однако связи МГП с уровнем как МДА в сыворотке крови, так и ДНК-аддуктов МДА не обнаружено [68], что свидетельствует о необходимости продолжения подобных исследований. В частности, по нашим предварительным данным, уровень глюкозоиндуцируемой продукции активных форм кислорода оказался одним из параметров, коррелировавших с более частым выявлением повышенной МГП у здоровых женщин в постменопаузе [48].

Заключение

МГП молочных желез находится под влиянием различных факторов. С одной стороны, отмечена обратная связь МГП с факторами риска развития РМЖ — возрастом, числом родов, ИМТ и соотношением ОТ/ОБ. С другой стороны, в большинстве исследований выявлена прямо пропорциональная связь с уровнем в крови пролактина, ИПФР-1 и отношением ИПФР-1 к ИПФР-СБ-3 (в основном у женщин пременопаузального возраста). Связь МГП с содержанием в крови эстрогенов, тестостерона, ПГ СГ носит неоднозначный характер. Не исключено, что действие упомянутых гормонов на МГП (как фактор риска развития РМЖ) в основном имеет опосредованный характер. В частности, подобный эффект может реализовываться через свободнорадикальные производные катехолэстрогенов и активные формы кислорода, а также через стимуляцию клеточной пролиферации, что уже более тесно может быть связано с МГП. Кроме того, представлены доказательства влияния на МГП генетического компонента. Прежде всего это относится к полиморфизмам *COMT Val158Met*, *IGF-1 rs6220 A>G* и *UGT1A1* у пациенток в пременопаузе, а также к *ESR1 (XbaI и PvuII)* — у женщин в менопаузе, что сопряжено также с их участием в повышении риска возникновения РМЖ. Однако многие полиморфизмы изучены в единичных исследованиях, что не позволяет с уверенностью утверждать о наличии связи их с МГП.

Таким образом, несмотря на то что на риск развития РМЖ, опосредуемый увеличением МГП, оказывают влияние различные факторы, существует необходимость в поиске дополнительных критериев, связанных с этим процессом, а также в выявлении и апробации мер превентивного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2009.
2. Ginsburg O.M., Martin L.J., Boyd N.F. Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2008;99(9):1369–74.
3. Li T., Sun L., Miller N. et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(2):343–9.
4. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J. et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(3):227–36.
5. Martin L.J., Boyd N.F. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008;10(1):201.
6. Maskarinec G., Pagano I., Lurie G., Kolonel L.N. A longitudinal investigation of mammographic density: the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15(4):732–9.
7. Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные образования: степень риска и меры воздействия. *Рос онкол журн* 2008;(3):49–54.
8. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006.
9. Vachon C.M., Sellers T.A., Vierkant R.A. et al. Case-control study of increased mammographic breast density response to hormone replacement therapy. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002;11(11):1382–8.
10. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15(6):1159–69.
11. Santen R.J., Boyd N.F., Chlebowski R.T. et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):169–87.
12. Pike M.C., Krailo M.D., Henderson B.E. et al. “Hormonal” risk factors, “breast tissue age” and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983;303(5920):767–70.
13. Diorio C., Pollak M., Byrne C. et al. Levels of C-peptide and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:2661–4.
14. Furberg A.S., Jasienska G., Bjurstam N. et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(1):33–40.
15. Maskarinec G., Woolcott C., Steude J.S. et al. The relation of leptin and adiponectin with breast density among premenopausal women. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(1):55–60.
16. Reeves K.W., Stone R.A., Modugno F. et al. Longitudinal association of anthropometry with mammographic breast density in the Study of Women's Health Across the Nation. *Int J Cancer* 2009;124(5):1169–77.
17. de Moura Ramos E.H., Martinelli S., Silva I. et al. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and breast density in postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12(6):490–501.
18. Guthrie J.R., Milne R.L., Hopper J.L. et al. Mammographic densities during the menopausal transition: a longitudinal study of Australian-born women. *Menopause* 2007;14(2):208–15.
19. Tamimi R.M., Byrne C., Colditz G.A., Hankinson S.E. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(15):1178–87.
20. Riza E., Remoundos D.D., Bakali E. et al. Anthropometric characteristics and mammographic parenchymal patterns in post-menopausal women: a population-based study in Northern Greece. *Cancer Causes Control* 2009;20(2):181–91.
21. Коновалова В.Н. Взаимосвязь состояния молочных желез и гидроксиметаболизма эстрогенов у женщин в постменопаузе на фоне различных режимов заместительной гормонотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
22. Rutter C.M., Mandelson M.T., Laya M.B. et al. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *Jama* 2001;285(2):171–6.
23. Becker S., Kaaks R. Exogenous and endogenous hormones, mammographic density and breast cancer risk: can mammographic density be considered an intermediate marker of risk? *Recent Results Cancer Res* 2009;181:135–57.
24. Meyer F., Brisson J., Morrison A.S., Brown J.B. Endogenous sex hormones, prolactin, and mammographic features of breast tissue in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1986;77(3):617–20.
25. Noh J.J., Maskarinec G., Pagano I. et al. Mammographic densities and circulating hormones: a cross-sectional study in premenopausal women. *Breast* 2006;15(1):20–8.
26. Bremnes Y., Ursin G., Bjurstam N. et al. Endogenous sex hormones, prolactin and mammographic density in postmenopausal Norwegian women. *Int J Cancer* 2007;121(11):2506–11.
27. Greendale G.A., Palla S.L., Ursin G. et al. The association of endogenous sex steroids and sex steroid binding proteins with mammographic density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Mammographic Density Study. *Am J Epidemiol* 2005;162(9):826–34.
28. Aiello E.J., Tworoger S.S., Yasui Y. et al. Associations among circulating sex hormones, insulin-like growth factor, lipids, and mammographic density in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(6):1411–7.
29. McCormack V.A., Dowsett M., Folkard E. et al. Sex steroids, growth factors and mammographic density: a cross-sectional study of UK postmenopausal Caucasian and Afro-Caribbean women. *Breast Cancer Res* 2009;11(3):38.
30. Sprague B.L., Trentham-Dietz A., Gangnon R.E. et al. Circulating sex hormones and mammographic breast density among postmenopausal women. *Horm Cancer* 2011;2(1):62–72.
31. Verheus M., Peeters P.H., van Noord P.A. et al. No relationship between circulating levels of sex steroids and mammographic breast density: the Prospect-EPIC cohort. *Breast Cancer Res* 2007;9(4):53.
32. Warren R., Skinner J., Sala E. et al. Associations among mammographic density, circulating sex hormones, and polymorphisms in sex hormone metabolism genes in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15(8):1502–8.
33. Boyd N.F., Stone J., Martin L.J. et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. *Br J Cancer* 2002;87(8):876–82.
34. Yong M., Atkinson C., Newton K.M. et al. Associations between endogenous sex hormone levels and mammographic and bone densities in premenopausal women. *Cancer Causes Control* 2009;20(7):1039–53.
35. Johansson H., Gandini S., Bonanni B. et al. Relationships between circulating hormone levels, mammographic percent density and breast cancer risk factors in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108(1):57–67.
36. Walker K., Fletcher O., Johnson N. et al. Premenopausal mammographic density in relation to cyclic variations in endogenous sex hormone levels, prolactin, and insulin-like growth factors. *Cancer Res* 2009;69(16):6490–9.

37. Mulhall C., Hegele R.A., Cao H. et al. Pituitary growth hormone and growth hormone-releasing hormone receptor genes and associations with mammographic measures and serum growth hormone. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:2648–54.
38. Maskarinec G., Takata Y., Chen Z. et al. IGF-I and mammographic density in four geographic locations: a pooled analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1786–92.
39. Bremnes Y., Ursin G., Bjurstam N. et al. Insulin-like growth factor and mammographic density in postmenopausal Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007;16(1):57–62.
40. Strange K.S., Wilkinson D., Edin G., Emerman J.T. Mitogenic properties of insulin-like growth factors I and II, insulin-like growth factor binding protein-3 and epidermal growth factor on human breast stromal cells in primary culture. *Breast Cancer Res Treat* 2004;84(2):77–84.
41. Byrne C., Colditz G.A., Willett W.C. et al. Plasma insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein 3, and mammographic density. *Cancer Res* 2000;60(14):3744–8.
42. Diorio C., Pollak M., Byrne C. et al. Insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein-3, and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(5):1065–73.
43. Guo Y.P., Martin L.J., Hanna W. et al. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10(3):243–8.
44. dos Santos Silva I., Johnson N., de Stavola B. et al. The insulin-like growth factor system and mammographic features in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15(3):449–55.
45. Lai J.H., Vesprini D., Zhang W. et al. A polymorphic locus in the promoter region of the IGFBP3 gene is related to mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004;13(4):573–82.
46. Verheus M., McKay J.D., Kaaks R. et al. Common genetic variation in the IGF-1 gene, serum IGF-I levels and breast density. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(1):109–22.
47. Verheus M., Peeters P.H., Kaaks R. et al. Premenopausal insulin-like growth factor-I serum levels and changes in breast density over menopause. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007;16(3):451–7.
48. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Коваленко И.Г. и др. Изучение связи маммографической плотности молочных желез с эффектами глюкозы и уровнем циркулирующих в крови створовых клеток. *Вопр онкол* 2011;57(1):42–7.
49. Stuedal A., Ursin G., Veierod M.B. et al. Plasma levels of leptin and mammographic density among postmenopausal women: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res* 2006;8(5):55.
50. Crest A.B., Aiello E.J., Anderson M.L., Buist D.S. Varying levels of family history of breast cancer in relation to mammographic breast density (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17(6):843–50.
51. Hong C.C., Thompson H.J., Jiang C. et al. Val158Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase gene associated with risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003;12(9):838–47.
52. Maskarinec G., Lurie G., Williams A.E., Le Marchand L. An investigation of mammographic density and gene variants in healthy women. *Int J Cancer* 2004;112(4):683–8.
53. Dumas I., Diorio C. Polymorphisms in genes involved in the estrogen pathway and mammographic density. *BMC Cancer* 2010;10:636.
54. Haiman C.A., Hankinson S.E., De Vivo I. et al. Polymorphisms in steroid hormone pathway genes and mammographic density. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77(1):27–36.
55. van Duijnhoven F.J., Bezemer I.D., Peeters P.H. et al. Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:2655–60.
56. Crandall C.J., Sehl M.E., Crawford S.L. et al. Sex steroid metabolism polymorphisms and mammographic density in pre- and early perimenopausal women. *Breast Cancer Res* 2009;11(4):51.
57. Haakensen V.D., Biong M., Lingjaerde O.C. et al. Expression levels of uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase genes in breast tissue from healthy women are associated with mammographic density. *Breast Cancer Res* 2010;12(4):65.
58. Chambo D., Kemp C., Costa A.M. et al. Polymorphism in CYP17, GSTM1 and the progesterone receptor genes and its relationship with mammographic density. *Braz J Med Biol Res* 2009;42(4):323–9.
59. Diorio C., Brisson J., Berube S., Pollak M. Genetic polymorphisms involved in insulin-like growth factor (IGF) pathway in relation to mammographic breast density and IGF levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(4):880–8.
60. Biong M., Gram I.T., Brill I. et al. Genotypes and haplotypes in the insulin-like growth factors, their receptors and binding proteins in relation to plasma metabolic levels and mammographic density. *BMC Med Genomics* 2010;3(9).
61. Mitchell G., Antoniou A.C., Warren R. et al. Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Res* 2006;66(3):1866–72.
62. Huo Z., Giger M.L., Olopade O.I. et al. Computerized analysis of digitized mammograms of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Radiology* 2002;225(2):519–26.
63. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000.
64. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология. Традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004.
65. Коваленко И.Г., Колесник О.С., Берштейн Л.М. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе. *Вопр онкол* 1997;43(3):257–62.
66. Riza E., dos Santos Silva I., De Stavola B. et al. Urinary estrogen metabolites and mammographic parenchymal patterns in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10(6):627–34.
67. Boyd N.F., Connelly P., Byng J. et al. Plasma lipids, lipoproteins, and mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995;4(7):727–33.
68. Hong C.C., Tang B.K., Rao V. et al. Cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity, mammographic density, and oxidative stress: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res* 2004;6(4):338–51.

СВЧ-радиотермометрия в диагностике и оценке неoadъювантного лечения больных раком молочной железы

О.А. Синельникова, Р.А. Керимов, Г.Т. Синюкова, С.Б. Поликарпова
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Ольга Александровна Синельникова sinelnikova_olga@inbox.ru

Микроволновая маммография позволяет оценивать тепловые изменения как внутри молочной железы, так и на ее поверхности. Очевидно, что она не может заменить рентгеновскую маммографию или ультразвуковое исследование (УЗИ), поскольку не дает информации о структурных изменениях в молочных железах, которая крайне необходима врачу.

Вместе с тем с помощью микроволновой маммографии можно получить дополнительные сведения о выраженности пролиферативных процессов, а также о тепловой активности ткани. Эта информация во многих случаях может оказаться решающей при выработке тактики лечения.

Благодаря простоте исследования, неинвазивности и безвредности дециметровая СВЧ-радиотермометрия может служить перспективным методом диагностики рака молочной железы и оценки эффективности его лечения. В сочетании с рентгенологическим исследованием и УЗИ данный метод оказывает несравненную помощь в определении тактики ведения больных. Совместное использование маммографии, УЗИ и радиотермометрической диагностики молочных желез способствует снижению уровня диагностических ошибок до 1–3%.

Ключевые слова: рак молочной железы, диагностика, маммография, ультразвуковое исследование, радиотермометрия, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография

Microwave radiothermometry in the diagnosis and evaluation of the neoadjuvant treatment of patients with breast cancer

O.A. Sinelnikova, R.A. Kerimov, G.T. Sinyukova, S.B. Polikarpova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Microwave mammography permits thermal changes to be estimated both within the breast and onto its surface. It is obvious that it cannot replace X-ray mammography or ultrasonography (USG) since it gives no information on breast structural changes, which is very necessary for a physician.

At the same time microwave mammography can yield additional information on the magnitude of proliferative processes and on the thermal activity of tissue. In many cases, this information may be decisive in elaborating treatment policy.

Due to its simplicity, non-invasiveness, and safety, decimetric microwave radiothermometry may be a promising method for diagnosing breast cancer and evaluating the efficiency of its treatment. When used in combination with X-ray study and USG, this technique provides incomparable assistance in defining the management of patients. The concurrent use of mammography, USG, and radiothermometric diagnosis of the breast assists in reducing the level of diagnostic errors to 1–3%.

Key words: breast cancer, diagnosis, mammography, ultrasound study, radiothermometry, magnetic resonance imaging, positron emission tomography

Заболеваемость и смертность женщин от рака молочной железы (РМЖ) в России, так же как и в большинстве развитых стран мира, имеет тенденцию к неуклонному росту. Начиная с 1985 г. РМЖ занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин.

Ежегодно в мире выявляют около 1 млн новых случаев рака данной локализации, а прогнозируемый рост заболевших к 2012 г. составит 1,6 млн.

В 2007 г. в России было диагностировано 485 387 новых случаев злокачественных новообразований,

из них на долю РМЖ приходилось 51 865. Максимальные показатели заболеваемости зарегистрированы в Москве — 52,3, Санкт-Петербурге — 48,1, Чеченской республике — 55,3, на Чукотке — 75,1 на 100 тыс. женского населения [1].

В процентном соотношении выявляемость больных в зависимости от степени распространенности процесса в России составила: I–II степени — 62,3, III — 26,3, IV — 10,5 %. За последние 10 лет увеличилось число пациенток, РМЖ у которых был обнаружен при проведении профилактического осмотра (17 % — в 1997 г.,

Результаты клинических испытаний микроволновой маммографии

Место проведения	Год	Чувствительность, %	Специфичность, %
Городская клиническая больница № 40, Москва	1997	94,2	71,4
Филиал № 1 Маммологического диспансера, Москва	1998	85,1	76,5
РОНЦ, Москва	1998	89,6	81,8
Госпиталь им. Бурденко, Москва	2001	98	76,2
Филиал № 1 Маммологического диспансера, Москва	2002	95,2	57,2
Medical College, Арканзас, США	2003	84,8	70,2
Центр рентгенорадиологии, Москва	2006	96,6	56,7

23% — в 2007 г.). В 2009 г. от злокачественных новообразований умерли 28 591 человек, из них 23 064 — от РМЖ. Среди причин смерти женского населения России РМЖ стоит на 1-м месте — 17,3% [2].

Реальный путь улучшения результатов лечения опухолей молочной железы — ранняя, а в ряде случаев — доклиническая диагностика. Решить эту проблему можно только при условии применения комплексных методов диагностики.

СВЧ-радиотермометрия (СВЧ-РТМ) — метод диагностики заболеваний, сопровождающихся изменениями внутренней температуры и температуры кожи. Он основан на выявлении температурных аномалий внутренних тканей и кожных покровов и обладает по сравнению с общепринятыми методами рядом преимуществ. К этим преимуществам относятся:

- неинвазивность;
- полное отсутствие ионизирующих и других излучений и, как следствие, полная безвредность метода;
- высокая информативность.

Тепловые изменения, как правило, предшествуют структурным изменениям. В частности, тепловые изменения в ткани молочных желез наступают не в тот момент, когда злокачественная опухоль достигает клинически выявляемых размеров, а намного раньше. Уже на этапе выраженной пролиферации клеток, сопровождающейся возникновением атипичных изменений, повышается плотность микрокапиллярной сети, вследствие чего происходит локальное повышение температуры.

Методика проведения СВЧ-РТМ основана на измерении излучения тканей в микроволновом диапазоне. Интенсивность собственного излучения тканей в этом

частотном диапазоне определяется их температурой и биофизическими параметрами. В отличие от широко известной инфракрасной термографии, с помощью которой измеряют температуру кожи, микроволновая РТМ позволяет неинвазивно выявлять тепловые аномалии на глубине нескольких сантиметров. Впервые использовать для диагностики РМЖ информацию о собственном излучении тканей в микроволновом диапазоне предложил американский радиоастроном А. Barret [3].

В дальнейшем во многих странах были созданы научные школы, занимающиеся неинвазивным измерением внутренней температуры.

В России наибольшие успехи были достигнуты научной школой, возглавляемой членом-корреспондентом Академии наук (АН) СССР В.С. Троицким, и учеными АН СССР под руководством академика АН СССР Ю.В. Гуляева. В 1996 г. вышла монография «Радиотермометрия в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения опухолей молочной железы» (авторы И.Г. Терентьев, Д.В. Комов, А.С. Ожерельев, М.Б. Ориновский), в которой была описана технология неинвазивного выявления РМЖ с применением микроволнового радиотермометра РТ-17, созданного в Нижнем Новгороде [4].

На заре развития этой технологии приборы представляли собой измерители температуры в одной точке, и их называли радиотермометрами. В настоящее время это современные диагностические комплексы, позволяющие визуализировать тепловую активность как на поверхности, так и внутри тканей.

Применительно к обследованию молочных желез все большее распространение получает термин «микроволновая маммография». Эта технология была разработана ведущими российскими специалистами, сертифицирована в РФ и в ряде зарубежных стран и включена в стандарт медицинской помощи онкологическим больным.

Маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) дают врачу информацию о структурных изменениях: размере опухоли, ее локализации, наличии микрокальцинатов и т. д. С помощью метода микроволновой маммографии врач может получить дополнительные сведения о тепловой активности тканей, выраженности пролиферативных процессов и риске малигнизации.

За последние 10 лет в России и США проведено 7 клинических испытаний метода с участием 1500 пациентов. Результаты измерения тепловой активности тканей были сопоставлены с данными гистологии (см. таблицу).

Эти исследования предоставили большой экспериментальный материал для оценки тепловых изменений внутри молочной железы, происходящих в процессе злокачественного роста. Кроме того, накопился определенный опыт практического использования технологии в 150 российских и зарубежных центрах.

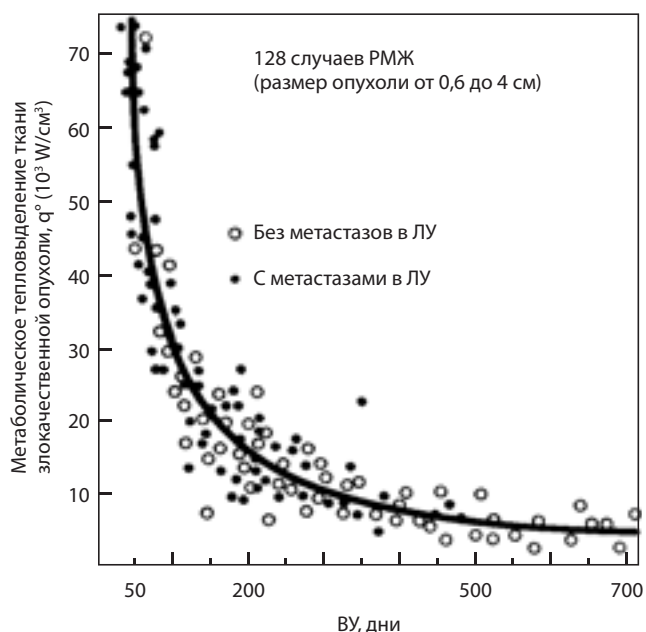


Рис. 1. Зависимость тепловыделения злокачественной опухоли от ВУ

В настоящей работе мы попытались дать теоретическое объяснение экспериментальным данным, полученным за последние годы.

Известно, что злокачественная опухоль имеет более высокую температуру по сравнению с окружающими тканями. Эти данные впервые были получены французским ученым М. Готерье (M. Gautherie, 1982). Темпера-

туру внутри молочной железы он измерял инвазивно с помощью термопар, расположенных на конце иглы. Кроме измерения внутренней температуры, всем пациентам выполняли маммографию и измеряли температуру кожи с помощью тепловизора. Всего в базе данных Готерье было 80 000 пациенток, у 540 из которых он инвазивно измерил внутреннюю температуру. В процессе исследований Готерье измерял температуру как внутри опухоли, так и в окружающих ее тканях. Кроме того, он проводил измерения температуры в симметричных точках противоположной молочной железы. После измерения температуры с помощью специальных математических моделей Готерье рассчитывал тепловыделение злокачественной опухоли — количество энергии, выделяемое 1 см³ опухоли. На рис. 1 представлены экспериментальные данные тепловыделения (температуры) злокачественной опухоли молочной железы в зависимости от ее времени удвоения (ВУ).

ВУ согласно модели Шварца характеризует темп роста опухоли и равно интервалу времени, в течение которого опухоль удваивает свой объем. Из рис. 1 следует, что тепловыделение злокачественной опухоли определяется ее ВУ.

Наиболее опасные, быстрорастущие опухоли с малым ВУ имеют большое тепловыделение, а индолентные, медленно растущие опухоли с большим ВУ характеризуются низким тепловыделением и соответственно низкой температурой.

На рис. 2 представлена кинетика роста опухоли, рассчитанная согласно модели Шварца, в зависимости

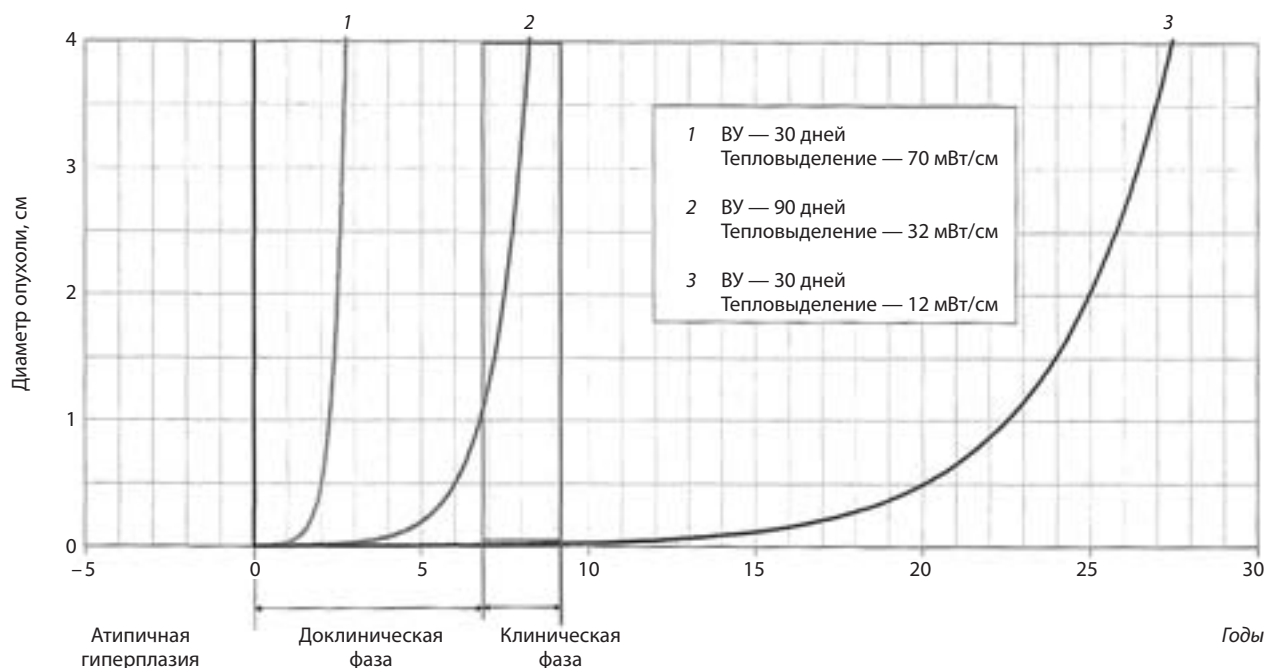


Рис. 2. Кинетика развития опухоли

от ее тепловыделения (ВУ). Для опухолей молочной железы с умеренным темпом роста ВУ составляет 90–100 дней, что соответствует среднему значению тепловыделения 30–34 мВт/см³ [5]. При этом доклиническая фаза развития опухоли — 7–8 лет.

Для «горячих» опухолей со стремительным ростом (теповыделение — 70 мВт/см³, ВУ — 30 дней) доклиническая фаза развития составляет всего 2 года. Следует отметить, что данные, полученные Готерье, не противоречат общей концепции повышенного метаболизма злокачественной опухоли. Немецкий ученый О. Варбург еще в 1924 г. обнаружил, что основной биохимической особенностью опухолевых клеток является их способность получать энергию за счет «молочнокислой ферментации» гликолиза и благодаря этому расти.

Дыхание с использованием кислорода в раковых клетках заменяется на другой тип энергопотребления — ферментацию глюкозы. При интенсивном использовании анаэробного пути гликолиза рассеивается существенно больше энергии, что приводит к повышению температуры опухоли и окружающих тканей. Вторым важным выводом, который можно сделать из анализа данных, представленных на рис. 1, связан с корреляцией между тепловыделением опухоли и наличием метастазов в лимфатические узлы (ЛУ). У 18 из 19 пациенток с высоким тепловыделением имелись метастазы в ЛУ. Вместе с тем при опухолях с низкой тепловой активностью метастазы были обнаружены только в 5 из 30 случаев.

Прогностический потенциал тепловых методов был также продемонстрирован Н.П. Напалковым и Н.Б. Кондратьевым, изучавшими выживаемость больных РМЖ в зависимости от тепловых изменений на проекции опухоли для разных стадий развития опухолевого процесса [6].

Для оценки тепловых изменений была использована следующая классификация опухолей:

- термпозитивные — опухоли, на проекции которых имело место существенное повышение температуры;
- термонегативные — опухоли, на проекции которых отсутствовало повышение температуры;
- пылающие — опухоли с очень большим (> 2 °С) повышением температуры.

Отчасти о прогностическом потенциале тепловых методов свидетельствуют исследования, проведенные в Российском на учном центре рентгенорадиологии в 2006 г. В рамках этих исследований оценивали уровень тепловых изменений на проекции опухоли в зависимости от степени ее злокачественности. Температуру измеряли неинвазивно с помощью микроволнового радиотермометра РТМ-01-РЭС и оценивали по 6-балльной шкале: Th0 — нет тепловых изменений, Th5 — максимальные тепловые изменения. У 80 % больных с высокой степенью злокачественности име-

лись максимальные тепловые изменения (Th5). Среди пациенток, имевших опухоли с низкой степенью злокачественности (50 %), преобладали показатели Th3. Таким образом, установлена прямая корреляция тепловых изменений со степенью злокачественности. Вместе с тем степень злокачественности является одним из важных независимых прогностических параметров. По данным Blamey, 90 % пациентов, имевших опухоли с низкой степенью злокачественности, живут после операции ≥ 30 лет, а 90 % больных, имевших опухоли с высокой степенью злокачественности, — не более 8 лет [7].

Таким образом, информация о внутренней температуре злокачественной опухоли обладает значительным прогностическим потенциалом. Для того чтобы изучить кинетику тепловых процессов при РМЖ, Готерье выделил группу из 1245 пациенток, у которых по данным маммографии не было РМЖ, но уже появились тепловые изменения на коже. У 461 больной наблюдались доброкачественные изменения, а у 784 — структурные изменения отсутствовали. В дальнейшем все они в течение 12 лет проходили ежегодное маммографическое обследование. Через 8 лет у 38 % пациенток без структурных изменений был выявлен РМЖ. Среди женщин, у которых были диагностированы доброкачественные изменения, этот показатель достиг 44 % [8]. Следует отметить, что доля выявленных больных РМЖ была на порядок выше по сравнению с данными маммографического скрининга РМЖ у бессимптомных пациенток.

В частности, в Англии за 10 лет при маммографическом скрининге 1000 женщин было выявлено 36 (3,6 %) случаев РМЖ [9]. По данным Готерье, для пациенток, имеющих тепловые изменения, доля выявленных в течение 8 лет случаев РМЖ была значительно выше. Таким образом, в исследовании Готерье было продемонстрировано, что тепловые изменения предшествуют структурным, что открывает широкие возможности для проведения профилактических обследований и выявления пациенток группы риска. При этом необходимо учитывать, что микроволновая маммография — абсолютно безвредный и безболезненный метод, который может применяться в любой возрастной группе. Также следует отметить, что при использовании микроволновой маммографии в первую очередь выявляются быстрорастущие опухоли. В исследованиях было показано, что тепловые изменения наступают не тогда, когда опухоль достигает определенных размеров, а на стадии, предшествующей злокачественному росту. У 80 % пациенток, у которых по данным гистологии рак отсутствовал, но были обнаружены атипичные клетки, уже имелись существенные тепловые изменения. Это увеличение температуры нельзя объяснить повышенным метаболизмом злокачественных клеток, поскольку они не были вы-

явлены в процессе гистологического исследования. Вместе с тем факт повышения тепловой активности тканей при выраженной мастопатии известен каждому специалисту, занимающемуся микроволновой маммографией. Объяснения этому явлению дают исследования японских ученых Т. Yahara, Т. Koga, S. Yoshiba [10], которые, наряду с инвазивным измерением температуры злокачественной опухоли и окружающих тканей, определяли плотность микроваскулярной сети — основной параметр, характеризующий ангиогенез опухоли. Измерения проводили с помощью электронного микроскопа. Установлено, что повышение внутренней температуры тканей, окружающих опухоль, хорошо коррелирует с плотностью микроваскулярной сети (MVDs). Таким образом, внутренняя температура может служить показателем ангиогенеза. Это важный вывод, подтверждающий тот факт, что повышение температуры тканей, окружающих опухоль, происходит при повышении плотности микроваскулярной сети. С другой стороны, в последние годы проведено большое число исследований плотности микроваскулярной сети при РМЖ и накоплен большой экспериментальный материал, на основании которого можно судить о характере тепловых изменений внутренних тканей. По данным многочисленных исследований, рост опухоли зависит от ее способности формировать вокруг себя сосудистую сеть [11].

По мере роста опухоли клетки внутри нее отдаляются от источника питательных субстратов, необходимых для выживания и деления. В результате опухоль перестает расти и достигает стационарного объема (как правило, порядка 2–3 мм³), при котором увеличение клеточной массы компенсируется гибелью клеток из-за нехватки основных питательных веществ. В таком состоянии карцинома *in situ* может оставаться в течение многих лет [12]. Дальнейший ее рост возможен только после индукции ангиогенеза, так как скорость роста опухоли определяется плотностью микроваскулярной сети. Исследование, проведенное Weidner (1991), показало, что плотность микроваскулярной сети у ряда солидных опухолей прямо коррелирует с частотой развития метастазов [13]. Установлено, что плотность микроваскулярной сети в области наиболее активной васкуляризации является независимым и высокодостоверным прогностическим индикатором общей и безрецидивной выживаемости больных ранним РМЖ [14]. С другой стороны, исследования плотности микроваскулярной сети для неинвазивных патологий продемонстрировали, что она может служить клинически важным признаком для прогнозирования перехода от рака *in situ* к инвазивной карциноме. Аналогичный вывод был сделан в работе, посвященной изучению связи плотности микроваскулярной сети и гистологических характеристик неинвазивного рака [15]. Отмечено, что протоковая карцинома *in situ* (DCIS) с высокой степенью злокаче-

ственности, для которой характерна высокая вероятность трансформации в инвазивный РМЖ, достоверно ($p < 0,001$) ассоциируется с высокой плотностью микрососудов. С учетом того что температура тканей, окружающих опухоль, коррелирует с плотностью микроваскулярной сети, можно полагать, что неинвазивные опухоли, имеющие высокий потенциал к инвазивной трансформации, будут иметь высокую температуру. В связи с этим необходимо обратить внимание на тот факт, что при проведении неинвазивных измерений внутренней температуры в 50 % случаев рака *in situ* возникали выраженные изменения на проекции опухоли (Th4, Th5), несмотря на незначительные размеры новообразования.

Большой интерес представляет работа французского исследователя J.-M. Guinebretiere, в которой оценивался риск развития РМЖ у пациенток с доброкачественными патологиями в зависимости от плотности микроваскулярной сети [16].

Известно, что фиброзно-кистозная мастопатия характеризуется сравнительно низкой вероятностью малигнизации. Согласно данным D.L. Page [17], относительный риск малигнизации у больных с фиброзно-кистозной мастопатией составляет 1,9. При наличии атипичных изменений эта величина увеличивается до 5,3. Согласно данным того же автора, у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией и высокой плотностью микроваскулярной сети относительный риск малигнизации находится в пределах от 7 до 11 единиц, что даже выше, чем при атипичных изменениях. К сожалению, это пока единственное подобное исследование, однако оно показывает, что плотность микроваскулярной сети, а следовательно, и температура могут повышаться на стадии, предшествующей злокачественному росту. Это открывает широкие возможности для проведения профилактических осмотров с использованием микроволновой маммографии. Данные Готерье по динамическому наблюдению за пациентками с тепловыми изменениями и современные исследования [7–10] демонстрируют большой потенциал применения РТМ для обнаружения больных группы риска с целью их дальнейшего комплексного обследования.

При РТМ-исследованиях в первую очередь выявляются пациентки с быстрым ростом опухоли [18]. В то же время полная безвредность для больных любого возраста, а также для медицинского персонала позволяет неоднократно проводить исследования и таким образом не только своевременно диагностировать патологические изменения, но и осуществлять контроль за ходом лечения без использования дополнительной лучевой нагрузки.

Обнаружение патологического очага возможно на глубине от 3 до 7 см. Точность определения температуры внутренних тканей составляет 0,2 °С. Кроме того, компьютерная обработка результатов позволяет объек-

тивно оценить полученные данные. Результаты РТМ-обследований могут быть воспроизведены на мониторе компьютера или на принтере в форме таблицы, термограммы или в виде температурного поля на проекции обследуемого органа с линиями-изотермами и привязкой температурного поля к обследуемым точкам [19].

Большой интерес также представляют современные методики, позволяющие более точно оценить не только первичную опухоль, но и результаты лечения. Неoadьювантная химио- (ХТ) и/или гормонотерапия играет все большую роль в первичном лечении РМЖ. В ряде исследований было продемонстрировано, что клинический эффект, в частности полный морфологический ответ на лечение, является одним из наиболее значимых факторов выживаемости. В работе М.Б. Ориновского (1995) показано, что не всегда изменения маммографических характеристик дают четкую картину для оценки эффективности неoadьювантного лечения, характеризуемого степенью лечебного патоморфоза опухоли. При анализе полученных Ориновским данных сделано заключение, что распределение вероятностей значений термоасимметрий, соответствующих умеренно выраженному и выраженному лечебному патоморфозу, имеет статистическую значимость. Применение описываемой в данной работе дециметровый СВЧ-РТМ у больных РМЖ, получавших неoadьювантную терапию, позволило объективно оценить эффективность этих методов лечения в среднем в 85,2% случаев. В том же исследовании продемонстрировано, что диагностическая точность метода дециметровый СВЧ-РТМ сопоставима с точностью тра-

диционного маммографического исследования (94,9 и 96,6% соответственно).

Оценка клинического эффекта неoadьювантной ХТ приобретает важное значение еще и потому, что многие исследователи используют эту информацию при изучении новых лекарственных режимов. На ASCO были представлены результаты двух исследований, в которых эффект неoadьювантной ХТ оценивался с помощью радиологических методов.

Сравнение точности данных осмотра, маммографии и УЗИ было проведено в группе из 141 больной, получавшей неoadьювантную ХТ в режиме CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) или с применением эпирубина и тамоксифена [20]. Перед началом лечения результаты пальпации лучше коррелировали с данными ультразвукового определения размеров опухоли по сравнению с маммографическими. После лечения результаты оценки резидуальной опухоли при сопоставлении с данными морфологического исследования в большей степени коррелировали с данными пальпации, чем с результатами маммографии и УЗИ. Результаты физикального обследования оказались также информативными в плане прогнозирования отдаленных результатов лечения ($p = 0,04$), в отличие от данных маммографии и УЗИ, которые не являлись предсказывающими факторами. Результаты этого исследования демонстрируют несовершенство маммографии и ультразвуковой томографии как методов оценки лечебного эффекта неoadьювантной терапии и подчеркивают необходимость разработки лучших диагностических методик.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями. М., 2009.
2. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы. Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004.
3. Barrett A., Myers P.C., Sadowsky N.L. Dedection of breast cancer by microwave radiometre. *Radio Sci* 1977;12(68):167–71.
4. Терентьев И.Г. Радиофизические методы в комплексной диагностике рака молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород, 1992.
5. Рожкова Н.И., Смирнова Н.А., Назаров А.А. Радиотермометрия молочной железы и факторы, влияющие на ее эффективность. *ОЖРС* 2007;(3):21–5.
6. Ишманов М.Ю., Попов С.А. Лучевая диагностика. ЛитРес, 2009.
7. Johnson J.M., Dalton R.R., S.M. Wester. Histological correlation of microcalcification in breast biopsy specimens. *Arch Surg* 1999;134:712–6.
8. Корженкова Г.П. Клиническая маммология. М., 2006.
9. Заболотская Н.В. Новые технологии в ультразвуковой маммографии. М., 2005.
10. Yahara T., Koga T., Yoshida S. et al. Relationship between microvessel density and thermographic hot areas in breast cancer. *Surgery Today* 2003;33:243–8.
11. Дмитриев В.Н. Современные возможности диагностики и лечения непальпируемого рака молочной железы. СПб., 2000.
12. Труфанов Г.Е. Руководство по лучевой диагностике заболеваний молочных желез. СПб., 2009.
13. Трофимова Е.Ю. Комплексная ультразвуковая диагностика заболеваний молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000.
14. Sohn C., Thiel C., Bandendistel A. et al. Определяемая ультразвуком степень кровоснабжения — новый прогностический фактор? *Маммология* 1997;(2):7–10.
15. Качанова Т.Н. Магнитно-резонансная томография молочных желез. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
16. Guinebretiere J.-M. Angiogenesis and risk of breast cancer in women with fibrocystic disease. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(8):635–6.
17. Page D.L., Jensen R.A., Simpson J., Dupont W.D. Historical and epidemiologic background of human premalignant breast disease. *J Mam Gland Biol Neoplas* 2000;5(4):341–9.
18. Вайсблат А.В. Радиотермография как метод диагностики в медицине. М.: НЦЗД РАМН, 2003.
19. Сдвижков А.М., Веснин С.Г. Актуальные проблемы маммологии. М., 2000.
20. Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы. *Практическая онкология* 2000;12–8.

Реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы

А.А. Волченко, Д.Д. Пак, Ф.Н. Усов
ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена

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

Рассмотрена роль реконструктивно-пластической хирургии в лечении больных раком молочной железы (РМЖ). Представлена современная стратегия хирургического лечения РМЖ, направленная на решение двух задач: надежность излечения от рака и создание благоприятных условий для реконструкции молочной железы. Доказано отсутствие взаимосвязи прогноза РМЖ с выполнением реконструктивно-пластической операции. Сделано заключение о том, что пластическая хирургия на сегодняшний день занимает первое место в комплексе реабилитационных мероприятий РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, сосково-ареолярный комплекс, реконструктивно-пластические операции

Repair plastic surgery in patients with breast cancer

A.A. Volchenko, D.D. Pak, F.N. Usov
P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

The paper considers a role of repair plastic surgery in the treatment of patients with breast cancer (BC). It describes the current surgical BC treatment strategy aimed at fulfilling two tasks: to ensure a reliable cancer cure and to create favorable conditions for breast repair. There is evidence that there is no association between the prognosis of BC and the performance of repair plastic operations. It is concluded that plastic surgery heads the list of rehabilitation measures for BC today.

Key words: breast cancer, nipple-areolar complex, repair plastic surgery

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин. В последнее время основной акцент делают на улучшении качества жизни пациенток с РМЖ. На сегодняшний день реконструктивная хирургия молочной железы становится важным компонентом в общей схеме лечения больных. Реконструкция молочной железы способствует уменьшению психологической травмы, связанной с мастэктомией, у пациенток исчезают ощущение увечья, депрессия и опасения относительно своей женственности. Несмотря на то что восстановление молочной железы признано главным средством психо-социальной адаптации женщин к перенесенной мастэктомии, в практической онкологии этому вопросу уделяется мало внимания [1].

Несмотря на рост заболеваемости, благодаря современным методам химио-, гормоно- и лучевой терапии отмечено улучшение показателей выживаемости. В период с 1996 по 2004 г. зафиксированы увеличение доли больных с выявленными I и II стадиями заболевания и снижение одногодичной летальности. Общая 10-летняя выживаемость у пациенток без поражения лимфатических узлов (ЛУ) при II стадии заболевания составляет 78%, а при I стадии — 91,3% [2].

Современная стратегия хирургического лечения РМЖ направлена на решение двух задач: надежность излечения от рака и создание благоприятных условий для реконструкции молочной железы.

Иногда страх потерять молочную железу в процессе лечения оказывается у пациентки сильнее страха перед самой болезнью и заставляет ее отказываться от радикального лечения. Психотерапия и применение наружного протезирования не устроят многочисленных проблем, поэтому восстановление формы молочной железы после радикального лечения остается перспективным направлением реабилитации онкологических больных [3].

Консервативная хирургия РМЖ при ранних стадиях заболевания наиболее активно начала развиваться с середины 70-х годов XX в. В настоящее время существует множество вариантов объема оперативного вмешательства при органосохраняющем лечении больных РМЖ. Наиболее известными из них на сегодняшний день являются туморэктомию (локальное хирургическое иссечение опухоли) и квадрантэктомию (удаление вместе с опухолью и прилегающей нормальной ткани молочной железы, как минимум, в пределах 2–3 см от опухолевого узла).

Косметический результат после проведения органосохраняющего лечения в некоторых случаях может быть неудовлетворительным, кроме того, выполнение радикальной мастэктомии нередко является чрезмерным лечебным мероприятием. Сегодня в арсенале хирургов, занимающихся лечением больных РМЖ, имеются методики онкопластической хирургии. Это методики, объединившие принципы радикального онко-

логического хирургического лечения и пластической хирургии как при проведении органосохраняющего лечения с устранением косметического дефекта удаленного объема ткани железы за счет перемещения оставшейся части железы, так и при выполнении радикальной подкожной мастэктомии замещением оставшегося дефекта объемом кожно-мышечных лоскутов или комбинацией их с эндопротезами. Изначально после органосохраняющей операции восстановление утраченного объема железы осуществляли с помощью фрагмента большой грудной мышцы, особенно при небольшом размере молочных желез, либо использовали фрагмент широчайшей мышцы спины (ШМС) — при среднем и большом размерах желез.

В отделении общей онкологии накоплен опыт проведения органосохраняющего лечения с онкопластическим этапом. Всего после органосохраняющего лечения было выполнено 265 реконструктивных операций с использованием большой грудной мышцы ($n = 117$), фрагмента ШМС ($n = 140$) и комбинации

ШМС с эндопротезом ($n = 8$). Распределение больных по стадиям опухолевого процесса было следующим: 0 (TisN0M0) — 9, I — 107, IIa — 85, IIb — 32, IIIa — 31, IIIb — 1. В течение 5 лет после операции прослежены 215 пациенток. При I стадии заболевания общая выживаемость составила 96,2 %, частота развития местных рецидивов — 3,8 %, при IIa стадии эти показатели достигали 90 и 4,3, при IIb — 86,7 и 6,7, при IIIa — 86,2 и 10,3 % соответственно.

Решение о проведении необходимой онкопластической техники принимают в зависимости от локализации и диаметра первичного опухолевого узла (рис. 1), соотношения размера опухолевого узла и молочной железы, формы и объема молочной железы, возраста и желания самой пациентки. Для достижения симметрии возможно осуществление коррекции контралатеральной молочной железы.

Показаниями для проведения органосохраняющего лечения в онкопластическом варианте является необходимость удаления >20 % ткани молочной железы



Рис. 1. Планирование органосохраняющего лечения с онкопластическим этапом



Рис. 2. Косметические результаты органосохраняющего лечения с онкопластическим этапом



Рис. 3. Косметические результаты подкожных мастэктомий с сохранением САК

в целях получения хорошего косметического результата при среднем и большом размере молочной железы (рис. 1, 2). Стоит воздержаться от использования методик онкопластической хирургии у больных с отечно-инфильтративной формой рака, при центральной локализации первичного опухолевого узла и при мультицентрическом росте опухоли [4–6].

Несмотря на широкое применение при РМЖ органосохраняющего лечения, до 40% больных нуждаются в выполнении мастэктомии. Показаниями являются агрессивное течение заболевания, мультицентрический или мультифокальный рост, локализация опухоли в центральных квадрантах и неблагоприятное соотношение размеров опухоли и молочной железы. На решение об объеме оперативного вмешательства оказывают влияние личный выбор пациентки и квалификация хирурга.

При опухолях больших (> 4 см) размеров проведение органосохраняющего лечения обычно сомнительно. Мастэктомия показана также молодым пациенткам с обширными участками микрокальцинатов на маммограмме, что может быть признаком широкого распространения карциномы *in situ*. Мастэктомия служит вариантом выбора при отечно-инфильтративном РМЖ или при обширном поражении кожи опухолью. Выполнение радикальной мастэктомии относительно успешно решает лечебную задачу, однако осуществление реконструкции молочной железы нередко сопровождается трудностями, поскольку приходится восстанавливать не только весь объем удаленной ткани молочной железы, но и формировать сосково-ареолярный комплекс (САК) и субмаммарную складку.

Выполнение подкожной мастэктомии оптимально решает обе задачи: благодаря сохранению высокого уровня радикализма оперативного вмешательства существенно облегчает первичную реконструкцию молочной железы и позволяет достичь лучшего эстетического результата. В 1991 г. В.А. Toth et al. [7] описали

принципы проведения подкожных мастэктомий, в число которых входит обязательное удаление САК, и ввели понятие «мастэктомия с сохранением кожи». Эстетические преимущества сохранения кожи железы очевидны. Проведенные исследования продемонстрировали онкологическую безопасность данного типа операций [5–7].

Вместе с тем удаление САК приводит к значительному ухудшению эстетического результата реконструкции молочной железы, что заставляет онкологов предпринимать попытки его сохранения, так как нет надежных методик имитации соска и ареолы. Со временем размеры искусственно созданного соска уменьшаются, либо он исчезает, транспортированная или татуированная ареола часто депигментируется. По данным литературы, лишь 16% больных довольны полученным результатом реконструкции САК [8]. Сохранение ареолы и соска при осуществлении подкожной мастэктомии представляет достаточно сложную проблему. По мнению J.E. Rusby et al. [9], доля вовлечения 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 ЛУ.

R.M. Simmons et al. [10] 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 до 2 ЛУ. Согласно данным Z. Vljacic et al. [11], доля поражения САК уменьшается при размере первичного опухолевого узла ≤ 2,5 см и расстоянии до САК > 4 см.

В отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена выполнено более 504 радикальных подкожных мастэктомий с первичной реконструкцией. Реконструктивный этап в большинстве наблюдений включал использование эндопротеза и фрагмента

ШМС — у 424 пациенток, только фрагмента ШМС — у 71, реконструкцию TRAM-лоскутом — у 9. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса было следующим: 0 (TisN0M0) — 15, I — 106, IIa — 193, IIb — 93, IIIa — 71, IIIb — 4, IIIc — 17. В течение 5 лет после операции прослежены 159 пациенток. При I стадии заболевания общая выживаемость составила 92,9%, частота развития местных рецидивов — 2,5 %, при IIa — 91,2 и 2,7, при IIb — 84,4 и 3,1, при IIIa — 91,4 и 4,6 % соответственно. На рис. 3 показан косметический эффект проведенных подкожных мастэктомий.

Проведение реконструктивно-пластических операций при опухолях молочной железы открывает новые возможности для полноценной реабилитации больных. В настоящее время при РМЖ перспективным методом является первичная реконструкция железы, когда пластическую операцию выполняют

на этапе хирургического лечения. В первую очередь осуществляют онкологическую операцию, затем следует реконструктивно-пластический этап. В исследованиях продемонстрирована онкологическая безопасность выполнения одномоментной реконструкции молочной железы, при которой не происходит увеличения частоты местного рецидивирования заболевания [12].

В настоящее время считается доказанным отсутствие взаимосвязи прогноза РМЖ с выполнением реконструктивно-пластической операции. Пластическая хирургия на сегодняшний день занимает первое место в комплексе реабилитационных мероприятий РМЖ. Разнообразие модификаций и вариантов реконструктивных вмешательств рождает проблему выбора, которую необходимо решать совместно с пациенткой.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Сидоренко Ю.С., Старинский В.В. и др. Проблема организации онкологической помощи на современном этапе. *Вопр онкол* 2009;(2):11–8.
2. Давыдов М.И., Летагин В.П. Практическое руководство по клинической маммологии. М., 2004; с. 5–7.
3. Демидов В.П., Пак Д.Д., Сарабикиан Э.К. и др. Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы. Сборник тезисов. М., 1999; с. 188–90.
4. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41.
5. Robinson B.R. Current trends in the management of breast cancer. *Irish Coll Phys Surg* 1997;16(1):5–6, 8–9.
6. Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer. Current perspectives in breast cancer. New Delhi, 1998; p. 164–70.
7. Toth B.A., Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstruct Surg* 1991;87:1048–53.
8. 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.
9. 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.
10. Simmons R.M., Fish S., 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.
11. Vlajcic 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.
12. 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 Treat* 2006;96:47–51.
13. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001; с. 160–2.
14. Fisher B. Biological and considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer* 1977;40(Suppl 1):574–87.
15. Fisher B., Brown A., Mamounis E. et al. Effect of preoperative therapy for primary breast cancer (B/C) on loco-regional disease, disease-free survival (DFS) and Survival (S): results from NSABP B-18. *Proc ASCO* 1997;16:127; abstr 449.
16. Pierquin B., Raynal M., Otmézquine Y. et al. Le traitement conservateur des cancers du Sein. Results a 10 ans. *Prese Med* 2001;15(8):375–7.
17. 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.
18. Kroll S.S., Khoo A., Ames F.C. et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomies: a 6-year follow-up. *Plast Reconstruct Surg* 1999;104:421–5.
19. Spiegel A.J., Butler C.E. Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Plast Reconstruct Surg* 2003;111:706–11.
20. Carlson G.W., Styblo T.M., Lyles R.H. et al. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol* 2003;10:108–12.
21. Jabor M.A., Shayani P., Collins D.R.Jr. et al. Nipple-areola reconstruction and clinical determinants. *Plast Reconstruct Surg* 2002;110:457–63.
22. Smith J., Payne W.S., Carney J.A. Involvement of the nipple and areola in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:546–8.
23. 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.
24. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Результаты первичных реконструктивных операций при раке молочной железы (опыт 1029 реконструктивных операций). *Рос онкол журн* 2010;(6):21–2.

Ранняя реабилитация после мастэктомии — постизометрическая релаксация

М.П. Вавилов, Е.В. Кижаяев, М.Н. Кусевич, А.В. Мартыненко

Кафедра радиологии и клиника РМАПО, Москва

Контакты: Александр Васильевич Мартыненко clinika_rmapo@inbox.ru

Впервые протестированы все мышцы грудной стенки и плечелопаточного региона после радикальной мастэктомии. Установлено, что спазмы этих мышц преобладают над слабостью нижних фиксаторов плечевого пояса и мышц-антагонистов. Доказана эффективность использования в ранней реабилитации после мастэктомии постизометрической релаксации спазмированных мышц и целенаправленной гимнастики расслабленной мускулатуры.

Ключевые слова: *рак молочной железы, патология мышц, мануальная диагностика, лечение*

Early rehabilitation after mastectomy — postisometric relaxation

M.P. Vavilov, E.V. Kizhaev, M.N. Kusevich, A.V. Martynenko

RMAPE, Department of radiology and clinic, Moscow

Given postmastectomy, all the muscles of chest wall and humeroscapular region have been tested for the first time ever. Mentioned muscles spasms predominate over weakness of shoulder girdle lower clamps and of antagonist muscles. Postisometric relaxation of spastic muscles as well as the goal-directed gymnastics for relaxed muscles gives good results in early rehabilitation after mastectomy.

Key words: *breast cancer, pathology of muscles, manual diagnostics, treatment*

Введение

Ранняя (в течение 2–3 нед) реабилитация после радикальной мастэктомии (РМЭ) у больных раком молочной железы (РМЖ) имеет некоторые особенности. Они связаны с большой площадью хирургического вмешательства, выполнением лимфодиссекции, дренированием раны и тугим бинтованием, вынужденным ограничением движений в плечевом суставе, лимфореей и дефицитом массы удаленной железы, которые приводят к возникновению дисбаланса мышц в плечелопаточном регионе (ПЛР).

Болевой синдром, брахиоплексопатия, двигательные нарушения в ПЛР, тромбофлебит, ранний острый и подострый лимфатический отеки верхней конечности I–II типа [1, 2] — наиболее частые и значимые осложнения РМЭ. Развитие этих клинических проявлений той или иной степени выраженности и в различных сочетаниях после РМЭ неизбежно. Это — аксиома, имеющая большое значение для реабилитации больных РМЖ. Она нацеливает врача на тщательный анализ жалоб, настойчивые поиски симптомов, раннее выявление, профилактику и лечение осложнений РМЭ.

Осложнения РМЭ (брахиоплексопатия, ограничение движений, формирование патологического двигательного стереотипа), развивающиеся в раннем послеоперационном периоде, взаимосвязаны и заслуживают отдельного рассмотрения. Результаты клинико-нейрофизиологических исследований [3] показали, что в патогенезе брахиоплексопатии после РМЭ важную роль

играют двигательные, чувствительные и вегетативные нарушения, возникающие в обеих верхних конечностях (преимущественно на стороне РМЭ), что обусловлено нарушением функции двигательных и чувствительных нервных волокон (преимущественно на стороне РМЭ), поражением аксонов (только на стороне РМЭ), а также состоянием возбудимости мотонейронов С6–С7.

В литературе описаны паралич передней зубчатой, трапециевидной, ромбовидной и широчайшей мышц спины [1, 2, 4], спазмы большой грудной (БГМ) [1, 2, 5] и лестничной (ЛМ) мышц [6]. Однако эти факты не рассматривались с позиций миотатической единицы [7], не сопоставлялись с состоянием мышц-синергистов и антагонистов, не оценивалось и их влияние на другие структуры верхней апертуры грудной клетки и подмышечной ямки, в частности на сосудисто-нервный пучок (СНП), расположенный в этой области. Комплексного обследования всех мышц ПЛР не проводилось, поэтому цельного представления и единого мнения о состоянии скелетных мышц ПЛР после РМЭ до сих пор нет.

Цель исследования — оценка состояния всех мышц ПЛР и обоснование эффективности использования постизометрической релаксации (ПИР) в ранней реабилитации больных РМЖ.

Материалы и методы

В исследование вошли 136 больных верифицированным РМЖ, которым было проведено радикальное химиолучевое лечение и выполнена РМЭ в клинике

РМАПО в 2001–2006 гг. Пациентки были разделены на основную ($n = 24$) и контрольную ($n = 112$) группы. В основной группе больных, кроме общепринятых методов реабилитации [1, 2, 4], в раннем периоде после РМЭ целенаправленно и в полном объеме применялись ПИР [8], мобилизация и деблокирование верхних ребер [9]. Статистически достоверных различий по возрасту, гормональному статусу, сопутствующей соматической патологии и видам комплексного противоопухолевого лечения в исследуемых группах не отмечено [9].

В комплексе клинко-инструментального обследования больных РМЖ было проведено мышечное тестирование ПЛР с оценкой напряжения, болезненности и растяжимости каждой мышцы.

Методики мышечного тестирования ПЛР [8]

- *Передняя ЛМ (m. scalenus anterior)* справа: исходное положение пациентки (ИПП) — сидя, голова ротирована влево. Врач стоит сзади справа, подпирая своим телом правое плечо больной. Правой кистью врач фиксирует верхние ребра на передней грудной стенке справа так, что I палец направлен к ключице, а другие — к груди.левой кистью, расположенной на правой теменной области пациентки, врач несколько раз наклоняет ее голову назад и влево, оценивая напряжение и растяжимость мышцы.

- *Дельтовидная мышца (m. deltoideus)* слева: ИПП — сидя, левое предплечье согнуто под углом 90° . Врач стоит сзади, его правая ладонь расположена в области шейно-грудного перехода, I и II пальцы — вокруг основания шеи больной.левой кистью, расположенной снаружи левого локтевого сустава пациентки, врач оказывает сопротивление ее активному отведению левого плеча, оценивая напряжение и растяжимость мышцы.

- *Грудинная порция БГМ (m. pectoralis major)* справа: ИПП — лежа на спине. Правая рука больной отведена на 90° . Правая рука врача, стоящего со стороны тестируемой руки, находится на гребне подвздошной кости пациентки слева, другая рука врача оказывает сопротивление на тыл нижней трети предплечья и запястья пронированной руки (ладонь вниз). Тестирование ключичной порции мышцы осуществляется в ИПП сидя. Врач стоит за спиной больной, одноименной рукой он оказывает сопротивление на тыл запястья отведенной и пронированной руки. Другая рука врача фиксирует одноименное плечо пациентки сверху.

- *Подлопаточная мышца (m. subcapularis)*: ИПП — лежа на спине с отведенной, насколько это возможно, и согнутой в локте под углом в 90° рукой (ладонью вверх). Врач бедром со стороны исследования подпирает отведенную руку больной и располагает свою ладонь на ее запястье, оказывая легкое сопротивление активному сгибанию предплечья, которое производится давлением запястья самой пациентки.

- *Надостная мышца (m. supraspinatus)*: ИПП — сидя, рука согнута в локтевом суставе под прямым углом. Врач стоит спереди, лицом к пациентке, с исследуемой стороны. Кистью медиальной руки он фиксирует плечевой сустав сверху, а пядью другой кисти, расположенной в локтевом сгибе больной, оказывает сопротивление ее активному отведению плеча. Давление рук врача не должно быть чересчур сильным, а пациентка не должна совершать наружную ротацию плеча вместо отведения.

- *Подостная мышца (m. infraspinatus)*: ИПП — сидя, руки приведены к туловищу и согнуты в локтевых суставах под углом 90° , ладони обращены друг к другу. Врач стоит сзади, ладони его расположены на тыльной поверхности запястий пациентки и оказывают сопротивление наружной ротации, которая проводится давлением этих запястий на ладони врача. Врач, оценивая напряжение, болезненность и растяжимость мышц, сравнивает их с обеих сторон.

- *Длинная головка двуглавой мышцы плеча (m. biceps brachii)*: ИПП — сидя, руки полу согнуты в локтевых суставах, предплечья находятся в положении супинации, а кисти несколько разогнуты в лучезапястных суставах. Врач стоит позади больной и оказывает своими ладонями сопротивление ее ладоням при активном сгибании в плечевых суставах (но не в локтевых и лучезапястных!). Врач, оценивая напряжение, растяжимость и болезненность мышц, сравнивает их с обеих сторон.

- *Верхняя часть правой трапецевидной мышцы (m. trapezius)*: ИПП — лежа на спине, голова на кушетке. Врач стоит с левой стороны на уровне плеча пациентки, наклонившись над ним.левой кистью врач охватывает правый плечевой сустав больной сверху, правой рукой охватывает голову так, что основание его кисти располагается на затылке, а пальцы фиксируют верхнюю часть *m. trapezius*. Правой рукой врач наклоняет голову пациентки влево, оценивая напряжение, растяжимость и болезненность мышцы.

- *Мышца, поднимающая лопатку — МПЛ (m. levator scapulae)*: ИПП — лежа на спине, кисти — на затылке, плечи и предплечья согнуты, локти приведены к средней линии. Врач стоит у головного конца кушетки, охватывая кистями предплечья больной у локтей, и производит легкое давление на них от себя.

- Мышечное тестирование *расслабленных* мышц (тесты на расслабление):

- тестирование *передней зубчатой мышцы (m. serratus anterior)* — ИПП — на четвереньках (масса тела перемещается от колен на слегка согнутые локти). Мышцы расцениваются как расслабленные, если лопатка не удерживается на обычном месте, а ее медиальный край приподнят (крыловидная лопатка);

- тестирование *межлопаточных мышц (нижние фиксаторы плечевого пояса)* — ИПП — лежа на

животе, руки — вдоль туловища. Врач стоит, нагнувшись над пациенткой, и скрещенными кистями оказывает давление на лопатки, разводя их. Больная сводит лопатки против сопротивления врача.

ПИР — одна из эффективных методик мануальной терапии, в которой используется изометрическое сокращение для торможения напряженных мышц, — изначально проводится врачом. Он предварительно фиксирует места прикрепления сухожилий напряженной мышцы и растягивает ее, насколько это возможно, без сопротивления (до «барьера»). Затем врач просит пациентку в течение 10 с оказывать минимальное сопротивление на вдохе, после чего она расслабляется и делает выдох. После того как больная расслабилась, врач растягивает мышцу без сопротивления до нового крайнего положения (до нового «барьера»). Прием повторяется 3–5 раз.

Эта техника лежит и в основе обучения пациенток, которые могут проводить конкретный прием ПИР спустя 1–2 нед после РМЭ самостоятельно, по инструкции, текст которой приводится ниже.

Самостоятельная ПИР мышц

• **ЛМ:** ИПП — лежа на здоровом боку, под головой — небольшая подушечка.

1. Перевести и удерживать взгляд в больную сторону, вдохнуть; приподнять голову и удерживать ее в таком положении 15–20 с.
2. Выдохнуть; опустить голову, не меняя направления взгляда.

Повторить 4–5 раз, 3–4 занятия в день.

• **Дельтовидная мышца:** ИПП — сидя или стоя, боком к стене. Отведенная до «барьера» рука кончиками пальцев касается поверхности стены.

1. Вдохнуть; напрягая руку, упираться пальцами в стену 15–20 с.
2. На выдохе, расслабив руку, переместить кончики пальцев по стене вверх на 1–0,5 см.

Повторить 4–5 раз, увеличивая перемещение пальцев выше, до появления болезненности в подмышечной области: 3–4 занятия в день.

• **БГМ:** ИПП — лежа на спине, больной стороной ближе к краю кушетки. Отвести выпрямленную больную руку до ощущения легкого сопротивления («барьера»), опустить ее и расслабить на 2 мин.

1. Перевести взгляд вверх (под лоб), вдохнуть и приподнять руку на 1 см, не сгибая в локте и удерживая ее (на вдохе) в течение 15–20 с.
2. Перевести взгляд вниз (к носу), медленно выдохнуть, опустить и расслабить руку.

Повторить 4–5 раз; 3–4 занятия в день.

• **Подлопаточная мышца:** ИПП — лежа на спине, у края кушетки (с больной стороны). Больная рука, согнутая в локте под максимально возможным (пря-

мым) углом, выступает за край кушетки, отведена от туловища до ощущения легкого сопротивления («барьера»), предплечье и кисть (ладонью вверх, с грузом до 100 г в полиэтиленовом мешочке, закрепленном на кисти) направлены к головному краю кушетки, параллельно туловищу. Расслабить больную руку на 2 мин.

1. Перевести взгляд вверх (под лоб), вдохнуть и приподнять запястье на 2 см, удерживая его в течение 15–20 с.

2. Перевести взгляд вниз, выдохнуть, опустить предплечье и расслабиться.

Повторить 3–4 раза; 3–4 занятия в день.

• **Подостная мышца:** ИПП — лежа на спине, больная рука, согнутая в локте под прямым углом, отведена и расположена за краем кушетки так, чтобы предплечье и кисть (ладонью вниз) были направлены к ножному концу кушетки параллельно туловищу и расслаблены в течение 2 мин.

1. Перевести взгляд вверх (под лоб), вдохнуть и приподнять предплечье на 2 см, удерживая его в таком положении 15–20 с.

2. Перевести взгляд вниз, медленно выдохнуть, опустить предплечье и расслабиться.

Повторить упражнение 3–5 раз; 2–3 занятия в день.

• **Надостная мышца:** ИПП — сидя, здоровая кисть охватывает локоть больной руки, максимально согнутой в локтевом суставе, и приводит его к средней линии (перед грудью) до ощущения сопротивления («барьера»).

1. Перевести взгляд вверх, вдохнуть и оказывать небольшое давление больной рукой на здоровую кисть в течение 15–20 с, пытаясь отвести больное плечо от туловища.

2. Перевести взгляд вниз, медленно выдохнуть, расслабиться, подтянуть локоть больной руки к средней линии до ощущения сопротивления («барьера»).

Повторить 3–5 раз; 3–4 занятия в день.

• **Длинная головка двуглавой мышцы:** ИПП — сидя, больная рука согнута в локте и заведена за спину вниз и косо в направлении противоположной ягодицы. Здоровая рука захватывает запястье больной руки и тянет ее том же направлении, вращая больную кисть ладонью вверх.

1. Перевести взгляд вверх, вращать больную кисть в течение 15–20 с ладонью от себя, против сопротивления, оказываемого здоровой кистью.

2. Перевести взгляд вниз, медленно выдохнуть и подтянуть больную руку к ягодице до «барьера».

Повторить 2–3 раза; 3–4 занятия в день.

• **МПЛ:** ИПП — сидя на стуле, опираясь грудью на его спинку, руки опущены и свободно свисают за спинкой стула.

1. Перевести взгляд вверх, сделать вдох, поднять плечи вверх на 20 с.

2. Перевести взгляд вниз, медленно выдохнуть и опустить плечи.

Повторить 4–5 раз; 3–5 занятий в день.

• **Трапецевидная мышца** (верхняя треть): ИПП — лежа на спине, голова на кушетке. Кисть максимально вытянутой больной руки удерживается за боковой край кушетки так, чтобы ощутить сопротивление («натянутая струна») в надплечье и заднебоковой половине шеи с больной стороны. Здоровая рука охватывает темя таким образом, чтобы ее кисть располагалась на виске и ухе с больной стороны; голова без вращения наклоняется (ухом) в здоровую сторону до «барьера».

1. Перевести взгляд в здоровую сторону, вдохнуть и задержать вдох на 15–20 с.

2. Расслабиться, не меняя направления взгляда, медленно выдохнуть и наклонить голову в здоровую сторону до «барьера».

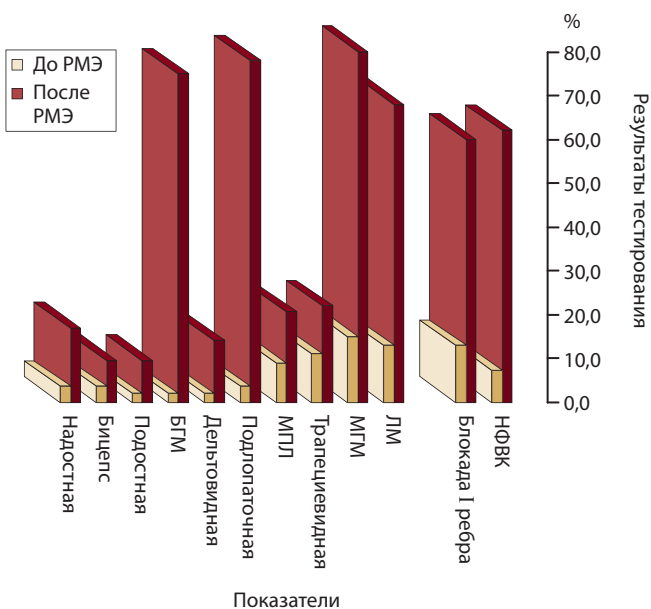
Повторить 2–3 раза; 2–3 занятия в день.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы SPSS.

Результаты и обсуждение

В ходе мышечного тестирования, проведенного до ($n = 54$) и после ($n = 136$) РМЭ, было обнаружено укорочение (спазм) многих мышц ПЛР (см. рисунок). Эти мышцы часто оказывались болезненными при пальпации, ограничивали объем движений в ПЛР, иногда в них определялись триггерные точки (ТТ) [7].

При анализе данных, представленных на рисунке, необходимо отметить, что наиболее часто при тестировании спазм определялся в мышцах, которые располагались в проекциях операционного поля и полей



Сравнительная характеристика мануального тестирования мышц до и после РМЭ. МГМ — малая грудная мышца; НФВК — нарушение функции верхних конечностей

Динамика восстановления функции движения верхней конечности после РМЭ

Группа	Сгибание	Отведение	Сгибание	Отведение
	через 3 мес		через 6 мес	
Основная ($n = 24$)	158,3 ± 3,8	141,9 ± 5,79	167,9 ± 2,43	153,6 ± 4,99
Контрольная ($n = 112$)	139,8 ± 1,86	117,9 ± 2,5	152,3 ± 1,34	135,3 ± 1,89
T	4,38	3,8	5,64	3,43

Примечание. Представлен угол в градусах; $p < 0,01$.

облучения молочной железы: в 74 % случаев — в БГМ и в 71 % — в малой грудной мышце (МГМ). Следует подчеркнуть, что ключичная и грудинная порции БГМ тестируются отдельно, поскольку отраженная боль, обусловленная миофасциальными ТТ, может располагаться в типичных зонах, например в латеральных пучках БГМ — при болях в молочной железе [7]. Иногда встречаются случаи, когда на часть этой мышцы, переходящей в сухожилие, проецируется перекрест наложенных полей облучения. Тогда в зоне перекреста «переоблученные» ткани отвечают выраженной лучевой реакцией — радиационным эпидермитом, фасцитом и миозитом.

При спазме и выраженном укорочении МГМ часто наблюдается типичное положение лопатки и плеча на оперированной стороне. Лопатка смещена латерально, ость и нижний угол ее — вверх и дорсально, головка плеча смещена вперед. Часто (в 81,7 % наблюдений) спазм МГМ приводил к сдавлению СНП в месте ее прикрепления к клювовидному отростку лопатки, что проявлялось исчезновением пульса при провокационной пробе на чрезмерное отведение [7]. В других случаях были все основания рассматривать укорочение мышцы как самостоятельный синдром.

При подмышечной лимфодиссекции, так же как и при облучении подключично-подмышечного поля (при отведенной на 90° руке), в зону травматического и лучевого воздействия неизбежно вовлекается часть подлопаточной мышцы. Нужно учитывать высокий риск травматического повреждения межмышечного лопаточно-переднезубчатогрудного «скользящего ложа», который рассматривается как межмышечный «ложный» сустав. Этим объясняется высокая частота случаев укорочения этой мышцы (см. рисунок), достигающая 75 %.

Как видно на рисунке, частота укорочения ЛМ (72 %) занимает 3-е место. Этот факт, так же как и высокая частота возникновения блокады I ребра (64 % наблюдений), обусловлен анатомической топографией

лучевого воздействия на надключичную и подключичную зоны регионарного метастазирования при РМЖ.

Отдельных объяснений требует выявленное нами укорочение дельтовидной, трапециевидной, подостной и других мышц. Так, можно предположить, что укорочение этих мышц развивается в результате известного в радиологии эффекта облучения на выходе пучка излучения. Нередко такой эффект сопровождается возникновением лучевой реакции кожи и подлежащих тканей в области задней верхней трети туловища, что неоднократно проявлялось в виде эритемы и сухого эпидермита.

Таким образом, итоги мышечного тестирования прежде всего свидетельствуют о том, что мышцы ПЛР, передней грудной стенки и верхние фиксаторы плече-

вого пояса обычно находятся после РМЭ в спастическом состоянии. Для мышц-антагонистов, так называемых нижних фиксаторов плечевого пояса, по данным тестирования свойственно состояние расслабления (16–35% случаев). Это можно объяснить защитной миофиксацией всего ПЛР, которая носит саногенный характер, в ответ на хирургическое вмешательство (РМЭ) и лучевое воздействие (до и/или после операции) [9].

Оценка эффективности применения методов мануальной терапии и ПИР (см. таблицу) показала, что восстановление движений (сгибание и отведение) в большей степени происходит у больных основной группы по сравнению с группой контроля, как через 3, так и через 6 мес после выполнения РМЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wood C., Geber L.H. Rehabilitation of the patient with breast cancer. In: Lippman M.E., Danforth D.N. eds. *Diagnosis and management of breast cancer*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1988; p. 457–67.
2. Gerber L., Lampert M., Wood C. et al. Comparison of pain, motion, and edema after modified radical mastectomy vs. local excision with axillary dissection and irradiation. *Breast Cancer Res Treat* 1992;2:139–45.
3. Лазарев А.Ф., Лямина Н.В. Нарушения периферической иннервации верхних конечностей у больных раком молочной железы после комплексного лечения. *Клин онкол* 2003;(2):12–5.
4. Грушина Т.И. *Физиотерапия у онкологических больных*. М.: Медицина, 2001; с. 15–67.
5. Пронин В.И., Розанов Ю.Л., Вельшер Л.З. *Мастэктомия и ее последствия*. М.: Медицина, 1985.
6. Стаханов М.Л. Постмастэктомический синдром, классификация, диагностика, лечение, профилактика. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
7. Тревелл Дж. Г., Симонс Д.Г. *Миофасциальные боли*. Пер. с англ. Т. 1–2. М.: Медицина, 1989.
8. Levit K. *Manuelle Medizin*. Auflage. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1992.
9. Вавилов М.П., Мартыненко А.В. Патология ребер после радикального лечения рака молочной железы. *ОЖРС* 2010;(4):10–4.

Комбинация паклитаксела с гемцитабином в уплотненном режиме в неoadъювантной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы

И.В. Фрай, Н.И. Переводчикова, В.П. Лetyагин, В.А. Горбунова, О.А. Анурова

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Инесса Витальевна Фрай inessa_frey@mail.ru

Цель исследования — улучшение результатов неoadъювантной химиотерапии (ХТ) у больных исходно иноперабельным местно-распространенным (МР) раком молочной железы (РМЖ) путем использования комбинированной ХТ в уплотненном режиме с сокращением интервала между введениями цитостатических препаратов до 2 нед с обеспечением возможности их оперативного лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 26 больных МР РМЖ в возрасте от 33 до 75 лет. Паклитаксел вводился в дозе 175 мг/м² в 1-й день в виде 3-часового внутривенного (в/в) вливания с последующим введением гемцитабина 2000 мг/м² в виде 30-минутного в/в вливания в 1-й день каждые 2 нед. При удовлетворительной переносимости цитостатиков, нарастании эффекта лечение продолжали до 6 курсов.

Результаты. Объективный эффект лечения достигнут у 18 (69,2 %) из 26 больных, из них у 17 (65,4 %) — частичная ремиссия, у 1 (3,8%) — полная.

Лечебный патоморфоз в опухоли оценен у 22 больных, IV степень патоморфоза в опухоли выявлена у 2 (9 %) пациенток. Время наблюдения за больными составило от 11 до 28 мес (медиана 20 мес). Медиана времени до прогрессирования у всей группы больных не достигнута.

Выводы. Комбинация паклитаксела с гемцитабином в интенсивном уплотненном режиме обладает выраженной противоопухолевой активностью при РМЖ и характеризуется удовлетворительной переносимостью при отсутствии выраженного миелосупрессивного эффекта. Этот терапевтический режим может быть использован в качестве неoadъювантной ХТ.

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

A combination of paclitaxel and gemcitabine in an intensive dose-dense neoadjuvant chemotherapy schedule for locally advanced breast cancer

I.V. Frai, N.I. Perevodchikova, V.P. Letyagin, V.A. Gorbunova, O.A. Anurova

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

Objective: to improve the results of neoadjuvant chemotherapy (CT) in patients with locally advanced (L A) inoperable breast cancer (BC) at baseline, by using the intensified combination CT at the interval being reduced between the administration of cytostatic drugs to 2 weeks to give a chance to the patients to be surgically treated.

Subjects and methods. The study enrolled 26 patients aged 33 to 75 years with L A BC. Paclitaxel was administered intravenously (IV) over 3 hours at a dose of 175 mg/m² on day 1, followed by gemcitabine, 2000 mg/m², given by 30-minute IV infusion on day 1 every 2 weeks. If the cytostatics were well tolerated and their effect increased, the treatment was continued up to 6 courses.

Results. Eighteen (69.2%) out of the 26 patients achieved the objective effect of treatment; of them 17 (65.4%) had a partial remission and 1 (3.8) had a complete remission.

The therapeutic pathomorphism of a tumor was rated in 22 patients; fourth-degree tumor pathomorphism was found in 2 (9%) patients. The follow-up of patients was 11 to 28 months (median, 20 months). The median time to progression was not reached in the entire group of patients.

Conclusion. A combination of paclitaxel and gemcitabine in intensive dose-dense scheduling has a marked antitumor activity in BC and is characterized by its good tolerability without a pronounced myelosuppressive effect. This therapy regimen may be used as neoadjuvant CT.

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в мире. В России в структуре новообразований, выявленных при профилактических осмотрах, РМЖ занимает 1-е место (20,0 %). Российский показатель заболеваемости РМЖ на 100 тыс. населения составляет 68,8, европейский — 58,0, мировой — 42,9 случая [1].

Около 26% больных РМЖ в России впервые обращаются за лечебной помощью при III стадии болезни (T3N1M0, T0–3N2–3M0, T4N0–3M0), относимой к местно-распространенному (МР) процессу. Понятие МР РМЖ, по определению G.N. Hortobagyi [2], включает опухоли больших размеров (> 5 см в наибольшем измерении), образования меньших размеров, занимающие при этом большую часть маленькой молочной железы, или первичные опухоли любого размера, прямо распространяющиеся на кожу молочной железы, вызывая изъязвление, отек, или сопровождающиеся появлением сателлитов в коже молочной железы. К МР РМЖ также относят опухоли любых размеров с прямым распространением на кожу или грудную стенку (ребра, межреберные мышцы, переднюю зубчатую мышцу, исключая грудные мышцы), либо сопровождающиеся метастазами в смещаемых или фиксированных относительно друг друга или других структур подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) на стороне поражения, либо клинически определяемыми метастазами во внутренние грудные или надключичные ЛУ на стороне поражения. Фиксация опухоли к грудной стенке, изъязвление опухоли, отек и краснота кожи молочной железы существенно ухудшают прогноз болезни и говорят о неоперабельности опухоли [3, 4].

Отечно-инфильтративная форма (ОИФ) РМЖ характеризуется отеком и/или гиперемией кожи молочной железы. При первичной ОИФ РМЖ развивается диффузное распространение опухоли по тканям молочной железы с наличием опухолевых эмболов в лимфатической системе кожи молочной железы; как правило, первичный опухолевый узел не выявляется и прогноз плохой [5]. Сходный прогноз характерен и для вторичной ОИФ — узловой формы РМЖ, сопровождающейся вторичным отеком кожи.

Лечение МР РМЖ состоит в последовательном назначении системной терапии и местно-регионального воздействия. Системная терапия позволяет добиться уменьшения размеров опухоли, провести радикальное местно-региональное лечение, а также с учетом неблагоприятного прогноза у этой группы пациентов добиться улучшения отдаленных результатов лечения. Первичная химиотерапия (ХТ) как индукционное лечение значительно увеличивает безрецидивный период и общую выживаемость (ОВ) больных МР РМЖ [6, 7].

К преимуществам неoadъювантного лекарственного лечения относятся: воздействие на микрометастазы, уменьшение массы опухоли и соответственно объема оперативного этапа (до функционально выгодных и органосохраняющих вариантов), увеличение ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных МР РМЖ [8].

Эффективность неoadъювантной ХТ оценивается по непосредственному клиническому эффекту, возможности выполнения оперативного лечения и патоморфологическим изменениям в опухоли в результате терапии (данные патоморфоза), а также по отдаленным результатам лечения.

По данным Н.М. Kuerer et al. [9], у больных МР РМЖ с полным морфологическим эффектом и в молочной железе, и в ЛУ 5-летняя БРВ составила 87%, значительно больше, чем у больных с отсутствием полного морфологического эффекта (58%, $p < 0,01$). В последнее время появились данные о том, что степень патоморфологического эффекта зависит от биологических особенностей опухоли: полный патоморфологический эффект чаще регистрируется у больных с рецепторотрицательным статусом, в то время как у больных с положительными рецепторами эстрогена и прогестерона (ЭР/ПР+) полная морфологическая регрессия опухоли встречается значительно реже, несмотря на то что ОВ и БРВ выше у больных с люминальным (рецепторположительным) типом [10–14]. У больных с МР-заболеванием 5-летняя БРВ составляла 13–45%, а 10-летняя — 10–30% [15].

Ряд исследований последних лет указывает на целесообразность использования уплотненных (dose-dense) режимов ХТ. При частом введении препарата опухолевые клетки не могут возобновлять рост, и количество погибших опухолевых клеток таким образом увеличивается. Понятие интенсивности дозы было выдвинуто W. Hryniuk et al. [16, 17]. Интенсивность дозы определяется как количество препарата, вводимого в единицу времени, и выражается в миллиграммах на квадратный метр в неделю. Прямая зависимость частоты ремиссий от интенсивности дозы обнаружена при некоторых солидных опухолях, включая поздние стадии рака яичников, молочной железы, легкого и толстой кишки, а также при гемобластозах, в том числе лимфомы [18]. Учащенное введение цитостатиков путем уменьшения интервалов между курсами называется интенсифицированной (дозоуплотненной, учащенной, уплотненной, интенсивной) ХТ.

Некоторые режимы уплотненной ХТ применяют с использованием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Поддержка кроветворения Г-КСФ позволяет увеличить интенсивность дозы препаратов и тем самым повысить эффективность ХТ [19, 20].

Единого представления об оптимальном режиме неoadъювантной терапии нет. Как правило, использу-

ются терапевтические режимы, эффективность которых доказана при лечении метастатического РМЖ. Чаще всего эти режимы включают антрациклины и таксаны. В работах R. Colomer et al. [21] показана высокая эффективность комбинации гемцитабина с паклитакселом при РМЖ, причем авторы использовали данную комбинацию в уплотненном режиме с введением препаратов каждые 2 нед, исходя из представления об интенсификации дозы с уменьшением интервала между введениями до 2 нед. Больные получали паклитаксел в дозе 175 мг/м² в 1-й день в форме 3-часового внутривенного (в/в) введения с последующим введением гемцитабина в дозе 2500 мг/м² в виде 60–90-минутного в/в вливания в 1-й день каждые 2 нед, максимально 8 циклов ХТ. Модификация режима при метастатическом РМЖ показала высокую эффективность и хорошую переносимость этой комбинации. Было зарегистрировано 11 (26%) случаев полных регрессий. Показатель общих ответов достиг 71% при медиане времени до прогрессирования 16,6 мес в рамках 1-й линии терапии метастатического РМЖ. Уровень токсичности был низким, не зарегистрировано ни одного случая развития серьезных побочных эффектов или летальных исходов. Нейтропения IV степени была выявлена в 17%, III степени — в 12% случаев. Только в 2% нейтропения III степени была фебрильной. Гепатотоксичность I–II степени в виде повышения трансаминаз (аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза) наблюдалась у 54%, III степени — лишь у 8% больных.

Несколько модифицированный режим: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 2000 мг/м² в 1-й день каждые 2 нед — использовали в отделении ХТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН при лечении диссеминированных форм РМЖ. Этот режим показал высокую эффективность (69–73%) [22, 23] и удовлетворительную переносимость. В настоящем исследовании разработанный режим использовался при лечении МР РМЖ.

Цель исследования — улучшение результатов неоадьювантной ХТ у больных исходно иноперабельным МР РМЖ путем использования комбинированной ХТ в уплотненном режиме с сокращением интервала между введениями цитостатических препаратов до 2 нед с обеспечением возможности их оперативного лечения.

Материалы и методы

В исследование включены 26 больных МР РМЖ в возрасте от 33 до 75 лет (средний возраст 53,2 года), ранее не получавших ХТ и имеющих морфологически подтвержденный неоперабельный РМЖ (стадии IIВ–IIIС). Со стадией T4 по классификации TNM было 80,7% больных, со стадией T3 — 11,5%, T2 — 7,75%, N3 — 46%, N2 — 19,2%, N1 — 23%, N0 — 11,5% пациенток. Все они были консультированы хирургом

и 25 из 26 признаны неоперабельными. Всем выполнялась кор-биопсия, определялись иммуногистохимический (ИГХ) рецепторный статус, уровень экспрессии Her-2/neu. Функциональный статус по ECOG был от 0 до 2. Все больные имели измеримый или доступный для оценки заболевания очаг, достаточный резерв костного мозга, нормальные функции почек и печени, удовлетворительные показатели общего и биохимического анализов крови. Все получали комбинацию паклитаксела с гемцитабином каждые 2 нед, Г-КСФ использовался в отдельных случаях по показаниям. Количество курсов варьировало от 2 до 6.

При достижении операбельного состояния пациенткам проводилась радикальная мастэктомия. Далее в адьювантном режиме — ХТ по схеме F AC 4 курса, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) — при отсутствии противопоказаний, гормонотерапия (ГТ) — при положительном рецепторном статусе, в течение 1 года терапия герцептином при гиперэкспрессии Her-2/neu. Эндокринная терапия проводилась больным с рецепторположительными по рецепторам эстрогенов и/или прогестерона опухолями, она заключалась в применении тамоксифена по 20 мг/сут на протяжении 5 лет и выключении функции яичников (у больных репродуктивного периода), больным в постменопаузе назначались ингибиторы ароматазы III поколения.

Паклитаксел вводился в дозе 175 мг/м² в 1-й день в виде 3-часового в/в вливания с последующим введением гемцитабина 2000 мг/м² в виде 30-минутного в/в вливания в 1-й день каждые 2 нед. Паклитаксел всегда вводили до гемцитабина, используя следующую схему премедикации и профилактики рвоты: дексаметазон в дозе 20 мг перорально или внутримышечно за 12 ч и в/в за 1 ч до применения паклитаксела; димедрол в дозе 50 мг в/в за 30 мин до паклитаксела и циметидин 300 мг в/в за 30 мин до введения паклитаксела.

Если у больной не отмечали прогрессирования заболевания, наблюдались удовлетворительная переносимость цитостатиков, нарастание эффекта, лечение продолжали до 6 курсов. Далее при достижении операбельного состояния в опухолевом процессе проводилось оперативное лечение.

Доза паклитаксела и гемцитабина редуцировалась на 25% при развитии печеночной токсичности III степени, кожной сыпи III степени и при развитии мукозитов аналогичной степени. Доза паклитаксела редуцировалась на 25% при развитии стойкой периферической нейропатии II степени. Паклитаксел отменяли при развитии периферической нейропатии III степени и миалгии III степени, оба препарата отменяли при развитии симптоматической брадикардии, а также любой негематологической токсичности IV степени.

У всех больных, удовлетворявших критериям и получивших по крайней мере 1 курс ХТ, оценивалась токсичность по шкале NCI-CTC. Оценка эффектив-

Таблица 1. Морфологические критерии патоморфоза опухоли при ХТ и/или ЛТ по шкале Г.А. Лавниковой

Степень патоморфоза	Критерии	
	основной (общая структура опухоли)	вспомогательные (состояние клеток и др.)
0	Без лечебного патоморфоза	Паренхима опухоли полностью сохранена
I	Дистрофические изменения в части опухолевых клеток	Несвойственный данной опухоли полиморфизм и дистрофия части клеток, подавление митозов, усиление вызревания клеток
II	Изменена: очаговое «исчезновение» паренхимы (для большинства опухолей с неравномерным увеличением стромы, для некоторых — увеличение некрозов)	Резкий полиморфизм и дистрофия клеток; в ряде опухолей — появление гигантских полиморфных многоядерных клеточных форм
III	Резко нарушена: паренхима лишь в виде разрозненных групп опухолевых клеток среди фиброзной основы или некроза (очаговое «исчезновение» паренхимы опухоли: для большинства опухолей с неравномерным увеличением стромы, а для некоторых — с увеличением некрозов)	Клетки в состоянии дистрофии и атипии
IV	Полное исчезновение клеточных элементов паренхимы опухоли или специфические для некоторых опухолей ее «следы» (роговые массы, костные балки и др.)	

ности лечения выполнялась в соответствии с критериями RECIST. Оценка степени патоморфологического ответа проводилась по шкале Г.А. Лавниковой (табл. 1).

Результаты

Больные с МР-опухолевым процессом ($n = 26$) получили лечение по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день + гемцитабин 2000 мг/м² в 1-й день каждые 2 нед. Всего было проведено 111 курсов ХТ. Среднее количество курсов на каждую пациентку — 4,3 (3–6). Большинству пациенток ($n = 15$) было проведено по 4 курса ХТ.

Объективный эффект лечения достигнут у 18 (69,2%) из 26 больных, из них у 17 (65,4%) — частич-

ная ремиссия, у 1 (3,8%) — полная. При этом стабилизация опухолевого процесса наблюдалась у 27%, прогрессирование опухолевого процесса — у 3,8%. Данные об эффективности представлены на рис. 1.

У 22 (88%) из 25 неоперабельных пациенток было достигнуто операбельное состояние опухолевого процесса. При этом из 7 больных со стабилизацией у 4 отмечен минимальный эффект, который позволил перевести опухолевый процесс в операбельное состояние. Радикальная мастэктомия выполнена 22 пациенткам. У 1 больной получен полный клинический ответ, оперативное лечение не проводилось, было решено ограничиться последующей ЛТ на фоне ГТ. У 2 пациенток после дополнительного курса предопе-

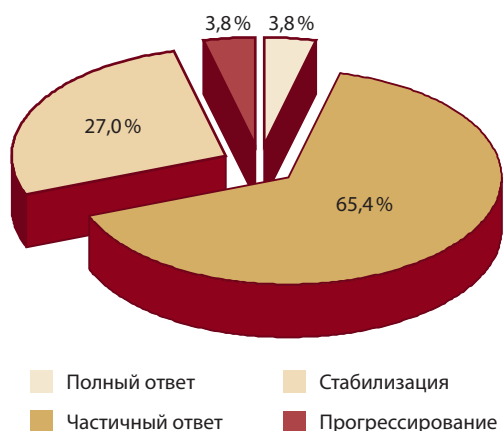


Рис. 1. Эффективность применения режима паклитаксел + гемцитабин каждые 2 нед

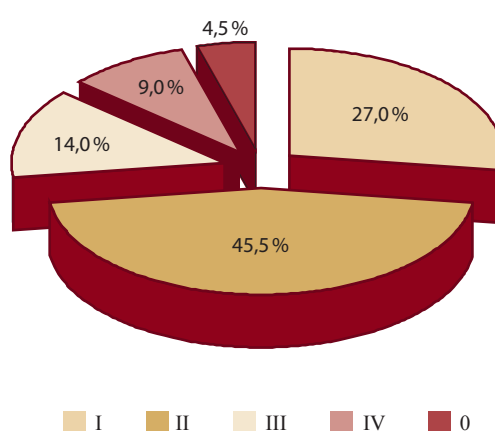


Рис. 2. Степень лечебного патоморфоза в опухоли

Таблица 2. Эффективность применения уплотненного режима неoadъювантной ХТ: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день в/в + гемцитабин 2000 мг/м² в/в в 1-й день каждые 2 нед (n = 26)

Рецепторы, Her-2/neu	Число больных	ПО	ЧО	СТ	Пр	Достижение операбельного состояния	Патоморфоз в опухоли (n = 22)					Патоморфоз в ЛУ (n = 20)				
							0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
ЭР/ПР-, Her-2- (n = 4)	4	-	3 (75)	1 (25)	-	3 (75)	-	-	1 (33)	1 (33)	1 (33)	-	1 (33)	-	-	1 (33)
ЭР/ПР+, Her-2- (n = 19)	19	1 (5,3)	11 (58)	6 (31,6)	1 (5,3)	17 (89,5)	1 (6)	5 (29)	9 (53)	-	1 (6)	5 (29)	3 (17,6)	3 (17,6)	2 (11,7)	1 (6)
ЭР/ПР-, Her-2+ (n = 1)	1	-	1 (100)	-	-	1 (100)	-	1 (100)	-	-	-	-	-	1 (100)	-	-
ЭР/ПР+, Her-2+ (n = 2)	2	-	2 (100)	-	-	2 (100)	-	-	-	2 (100)	-	-	-	-	-	2 (100)
Всего	26	1 (3,8)	17 (65,4)	7 (27)	1 (3,8)	23 (88,5)	1 (4,5)	6 (27)	10 (45,5)	3 (14)	2 (9)	5 (25)	4 (20)	4 (20)	2 (10)	5 (25)

Примечание. Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент). ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, СТ — стабилизация, Пр — прогрессирование.

рационной ЛТ и у 1 после проведения еще 4 курсов ХТ по схеме FAC достигнуто операбельное состояние опухолевого процесса. Им также выполнена радикальная мастэктомия.

Лечебный патоморфоз в опухоли оценен у 22 больных, IV степень патоморфоза в опухоли выявлена у 2 (9%) пациенток, III степень — у 3 (14%), II степень —

Таблица 3. Эффективность использования комбинации паклитаксела и гемцитабина в зависимости от рецепторного статуса опухоли у больных МР РМЖ

Рецепторы, Her-2/neu	Общая клиническая эффективность	Полный патоморфологический ответ	
		в опухоли	в ЛУ
ЭР/ПР-, Her-2- (n = 4)	3 (75)	1 (25)	2 (50)
ЭР/ПР+, Her-2- (n = 19)	12 (63,2)	1 (5,3)	1 (5,3)
ЭР/ПР-, Her-2+ (n = 1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
ЭР/ПР+, Her-2+ (n = 2)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Всего (n = 26)	18 (69,2)	2 (7,7)	5 (19,2)

у 10 (45,5%), I степень — у 6 (27%), 0 степень — у 1 (4,5%) больной (рис. 2).

Лечебный патоморфоз в ЛУ оценен у 20 больных, из них патоморфоз IV степени отмечен у 5 (25%) пациенток, III степени — у 2 (10%), II степени — у 4 (20%), I степени — у 4 (20%), 0 степени — у 5 (25%). Отек до лечения был выявлен у 20 (90%) из 22 оцененных больных, после лечения — у 8, следовательно, у 60% больных на фоне проведенной ХТ отек прошел.

В табл. 2 представлена эффективность уплотненного режима неoadъювантной ХТ: паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день в/в + гемцитабин 2000 мг/м² в/в в 1-й день каждые 2 нед.

При анализе зависимости патоморфологических изменений от биологической характеристики опухоли по данным ИГХ-анализа установлено, что эффективность представленной комбинации в группе больных РМЖ с трижды отрицательными рецепторами составила 75%, из 3 пациенток с наблюдаемым эффектом у 1 был выявлен патоморфоз IV степени и в опухоли, и в метастатических ЛУ, еще у 1 больной — только в ЛУ (табл. 3). В группе больных с опухолью с положительными гормональными рецепторами (люминальный А тип) эффективность составила 63,2%, из 12 пациенток с эффектом лишь у 1 был выявлен патоморфоз IV степени в опухоли и в ЛУ. У 2 пациенток с люминальным типом В (ЭР/ПР+, Her-2+) отмечен полный морфологический ответ в ЛУ.

Терапия герцептином после операции в течение года была проведена всем 3 больным с гиперэкспрес-

сией Her-2/neu. Эндокринная терапия тамоксифеном в дозе по 20 мг/сут на протяжении 5 лет и выключении функции яичников проводилась 6 больным репродуктивного периода с рецепторположительными рецепторами эстрогенов и/или прогестерона опухолями. Пятнадцать больных в постменопаузе получали ингибиторы ароматазы III поколения (летрозол или анастрозол).

Лейкопения II степени была выявлена у 3 (11,5%) пациенток, лейкопения III степени — у 2 (7,7%). Лишь 3 больным потребовалось дополнительное введение Г-КСФ на 3–7-е сутки курса ХТ для соблюдения интервала между введениями цитостатиков. Ни одного случая фебрильной нейтропении не выявлено. Однако у 1 больной наблюдалось инфекционное осложнение — пневмония, выявившаяся через неделю после 3-го курса ХТ.

Наиболее выраженными побочными явлениями данной комбинации были гепатотоксичность (III степени — 15,4% случаев) и нейротоксичность (II степени — 19,2%). Гепатотоксичность проявлялась чаще всего в виде повышения трансаминаз, нейротоксичность — в виде периферической полинейропатии. Костно-мышечная боль наблюдалась более чем у половины больных. Более подробное распределение токсичности по степеням представлено в табл. 4, 5.

Увеличить интервал между курсами ХТ на неделю вследствие побочных явлений потребовалось у 2 пациенток: у одной после 3-го курса, у другой после 4-го.

Редуцировать дозы химиопрепаратов понадобилось у 5 больных, из них у 4 (80%) вследствие гепатотоксичности III степени и лишь у одной из-за периферической нейропатии II степени. В 1-м случае дозы обоих препаратов редуцировались на 25% у 2 пациенток при проведении 4-го курса, при проведении 5-го курса также у 2 пациенток. Во 2-м случае редуцировалась только доза паклитаксела при проведении 4-го курса ХТ.

Время наблюдения за больными составило от 11 до 28 мес (медиана 20 мес). За этот период прогрессирование опухолевого процесса отмечено у 3 пациенток. У 1 из них после лечения гемцитабином и паклитакселем операбельное состояние опухоли не достигнуто, радикальная мастэктомия была выполнена лишь после дополнительного курса ЛТ. Прогрессирование у этой больной было отмечено через 19 мес в виде метастазов в подмышечный ЛУ с контралатеральной стороны. У второй больной прогрессирование отмечено через 15 мес в виде метастазов в кости, у третьей — через 12 мес появились метастазы в печень.

Медиана времени до прогрессирования у всей группы больных не достигнута.

Обсуждение

Полученные данные дают представление об эффективности и переносимости комбинации паклитаксела

Таблица 4. Гематологические побочные явления

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

Таблица 5. Негематологические побочные явления

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

с гемцитабином в уплотненном режиме неoadъювантной ХТ при МР РМЖ. Эффективность этого режима достаточно высока, клинический эффект по шкале RE CIST зарегистрирован у 18 (69,2%) из 26 больных.

У большинства, т. е. у 22 (88%) из 25 больных, удалось достичь операбельного состояния опухоли после проведения представленных режимов ХТ.

Интенсификация неoadъювантной ХТ с сокращением интервала между циклами до 2 нед позволяет в 1,5 раза сократить сроки проведения предоперационного лечения, что является положительным психологическим фактором для пациенток с РМЖ.

Наиболее частыми побочными эффектами были периферическая нейропатия и гепатотоксичность в виде повышения трансаминаз. Эти явления купировались проведением дополнительного симптоматического лечения. Режим паклитаксела и гемцитабина не

обладает выраженным миелосупрессивным действием и практически не требует применения Г-КСФ, что также представляется немаловажным фактом.

Невысокая частота полных патоморфологических ответов первичной опухоли (7,7%) и метастазов в ЛУ (19,2%) связана скорее всего с тем, что подавляющее число больных (19 из 26, или 73%) имели люминальный тип опухоли, для которого такой ответ типичен [12, 13].

Выводы

Комбинация паклитаксела с гемцитабином в интенсивном уплотненном режиме обладает выраженной противоопухолевой активностью при РМЖ и характеризуется удовлетворительной переносимостью при отсутствии выраженного миелосупрессивного эффекта. Этот терапевтический режим в качестве неoadъювантной ХТ позволяет перевести неоперабельную опухоль в операбельное состояние у 88% больных МР РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. Вестн РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 2010;21(прил. 1):57–9.
2. Hortobagyi G.N., Sin gletary S.E., Buchholz T.A. Locally advanced breast cancer. Advanced therapy of breast disease. Sec. ed. 2004 BC Decker Inc Hamilton. London; p. 498–508.
3. Haagensen C.D., Bodian C., Haagensen D.E. Breast Carcinoma: Risk and Detection, Philadelphia: WB Saunders, 1981; p. 238–91.
4. Haagensen C., Stout A.P. Carcinoma of the breast. II — Criteria of operability. Ann Surg 1943;118:859–70, 1032–51.
5. Muller C., Caputo A., Shumacher M. et al. Clinical response by palpation during primary systemic therapy with four dose-dense cycles doxorubicin and docetaxel in patients with operable breast cancer: further results from a randomised controlled trial. Eur J Cancer 2007;43(11):1654–61.
6. Liu Stephen V., Melstrom Lalen, Kathy Yao et al. Neoadjuvant therapy for breast cancer. J Surg Oncol 2010;101:283–91.
7. Jones R.L., Smith I.E. Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: opportunities to assess tumor response. Lancet Oncol 2006;7:869–74.
8. Buchholz T.A., Hunt K.K. et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Cancer 2003;98:1150–60.
9. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L. et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 1999;17(2):460–9.
10. Jones Robin L., Salter Janine, Roger A'Hern et al. Relation ship between oestrogen receptor status and proliferation in predicting response and long-term outcome to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. Breast Cancer Res and Treat 2010;119:315–23.
11. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. Clin Cancer Rese 2004;10:6622–8.
12. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. Clin Cancer Res 2005;(16):5678–85.
13. Carey L.A., Dees E.C., Sawyer L. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. Clin Cancer Res 2007;13:2329–34.
14. Liedtke C., Mazouni C., Hess K.R. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple negative breast cancer. J Clin Oncol, 2008; 26(8):1275–81.
15. Bonnadona G., Valagussa P., Moliterni P. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of 20-years of follow-up. N Engl J Med 1995;332:901–6.
16. Hryniuk W. Average relative dose intensity and the impact on design of clinical trials. Semin in Oncology 1987;14:65.
17. Hryniuk W., Goodyear M. The calculation of received dose intensity. J Clin Oncol 1990;8:1935.
18. Чу Э., В. Де Вита-младший. Химиотерапия злокачественных новообразований. 2008; с. 20–21.
19. Minckwitz Gunter V. et al. Docetaxel/anthracycline combinations for breast cancer treatment. Expert Opin Pharmacotherapy 2007; 8(4):485.
20. Minckwitz Gunter V., Costa Serban D. et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomised, controlled, open phase IIb study. J Clinl Oncol 2001 ASCO; 19(15):3506–15.
21. Colomer R., Lliombart-Cussac A., Lluch A. et al. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER 2 extracellular domain. Ann Oncol 2004;15:201–6.
22. Фрай И.В., Переводчикова Н.И., Горбунова В.А. Интенсифицированная химиотерапия в уплотненном режиме с использованием комбинации паклитаксела с гемцитабином при местнораспространенном и диссеминированном раке молочной железы. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Материалы конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы». СПб., 2010; с. 63.
23. Gorbunova V.A., Perevodchikova N.I., Frey I.V. Dose-dense combination chemotherapy with gemcitabine and paclitaxel in metastatic and locally advanced breast cancer. 21-st International Congress on Anti-Cancer Treatment, Paris, 2010, Abstract book; p. 203.

Гипофракционированные режимы лучевой терапии после органосохраняющих операций по поводу рака молочной железы I–IIa стадий

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

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

Контакты: Юлия Викторовна Ефимкина yulia@yandex.ru

Проанализированы результаты основных клинических рандомизированных исследований, посвященных применению гипофракционированных (ГФ) режимов лучевой терапии (ЛТ) после органосохраняющих операций у больных раком молочной железы (РМЖ) I–IIa стадий. Показано, что ГФ-режимы адъювантной ЛТ у пациенток с РМЖ после органосохраняющих операций являются безопасными и могут служить альтернативой стандартной ЛТ.

Ключевые слова: *рак молочной железы, лучевая терапия, гипофракционированный режим*

Hypofractionated radiotherapy regimens after organ-sparing surgery for stages I–IIa breast cancer

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

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

The results of basic clinical randomized trials of hypofractionated (HF) radiotherapy (R T) regimens used after organ-sparing surgery for Stages I–IIa breast cancer (BC) were analyzed. The HF adjuvant RT regimens were shown to be safe and an alternative to the standard RT in patients with BC after organ-saving operations.

Key words: *breast cancer, radiotherapy, hypofractionated regimen*

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) на оставшуюся часть молочной железы (МЖ) — стандартный и обязательный компонент органосохраняющего лечения. Применение ЛТ способствует снижению частоты развития локальных рецидивов и увеличению продолжительности жизни больных [1–6].

На основании результатов многих рандомизированных исследований сделан вывод о том, что ЛТ не может заменить системный подход в адъювантном лечении больных после органосохраняющих операций. Наиболее широко используемый режим фракционирования — 1,8–2 Гр ежедневными фракциями до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 45 — 50 Гр более чем за 5 нед. Это фракционирование было принято за стандарт в начале 1980-х годов на основании данных опубликованного в 1985 г. большого рандомизированного исследования NSABP B-06 [7–13].

В последнее десятилетие был возобновлен интерес к гипофракционированным (ГФ) режимам ЛТ. Эти подходы к лечению имеют важные практические преимущества и биологическое применение [7, 10, 12–15]. Их удобство может повысить привлекательность органосохраняющих операций (ОСО) на МЖ, уменьшить стоимость лечения для больных и органов здравоохранения [16–19]. Эти методы получили поддержку ради-

обиологических концепций относительно того, что рак МЖ (РМЖ) более чувствителен к использованию больших доз за фракцию, так как данный тип опухоли характеризуется низким отношением α/β ($\alpha/\beta = 4$) [20–22].

Для сохранения преимуществ такого подхода без увеличения частоты поздней токсичности нормальных тканей большое значение имеет выбор адекватного ГФ-режима ЛТ. Таким образом, разработка ГФ-режимов ЛТ представляет на сегодняшний день актуальную задачу.

Биологические концепции и объяснения для ГФ рассматриваются в рандомизированных исследованиях по критериям выбора и применения их в текущей практике.

Биологическое объяснение ГФ-режимов ЛТ

ГФ-режимы ЛТ начали разрабатываться в 1960–1970-х годах. СОД в этих исследованиях часто не уменьшалась, в связи с чем наблюдалось увеличение ранней и поздней токсичности нормальных тканей. Интерес к ГФ-режимам ЛТ был возобновлен в прошлом десятилетии с улучшением понимания радиобиологических понятий ГФ при РМЖ [7, 23–26].

Линейно-квадратичная модель (ЛКМ) широко используется для оценки эффекта облучения при различных режимах фракционирования в ЛТ. Она позво-

ляет оценивать эффект воздействия ионизирующего излучения на опухоли, а также ранние и поздние реакции в зависимости от суммарной дозы за фракцию и продолжительности лечения.

В настоящее время известно, что существуют 2 категории тканей-мишеней для ЛТ: острые и поздние [27].

Линейно-квадратичная концепция, обычно применяемая в радиобиологической модели, предсказывает реакцию этих двух типов тканей. Отношение α/β [доза, при которой наступает гибель клетки, линейный (α) и квадратный (β) компоненты являются равными] отражает врожденную чувствительность определенной ткани к ЛТ. В остро реагирующих тканях, таких как эпидермис кожи и желудочно-кишечный тракт, реакция на облучение возникает в течение 1–3 нед после ЛТ. Эти ткани имеют высокие значения отношения α/β (диапазон ≥ 10 –30). Несмотря на то что данные ткани чувствительны к полной дозе облучения, гораздо менее чувствительны они к размеру фракции. Напротив, поздно реагирующие ткани (например, соединительные и нервные) характеризуются запоздалой реакцией на радиацию, возникающую спустя несколько лет после ЛТ. Они имеют более низкие показатели отношения α/β (диапазон 1–5) и более чувствительны к дозе за фракцию.

Для многих видов плоскоклеточного рака характерен высокий уровень отношений α/β , и они могут быть чувствительны к небольшому увеличению СОД и менее чувствительны — к размеру фракции. Однако существуют определенные типы рака, например рак предстательной железы и РМЖ, которые имеют низкие значения отношения α/β и более чувствительны к объему дозы за фракцию [15, 28–36].

Биологическая эффективная доза (BED) получена из линейного квадратичного уравнения и может использоваться в целях предсказания биологического эффекта данного вида фракционирования для определенной ткани или опухоли в зависимости от ее отношения α/β [31]:

$$BED = Nd(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}), \quad (1)$$

где N — число фракций, d — доза за фракцию.

Особый интерес клиницистов вызывает значение линейно-квадратичной эквивалентной дозы (LQED₂) при 2 Гр за фракцию:

$$LQED_2 = D(d + \alpha/\beta)(2 + \alpha/\beta). \quad (2)$$

Однако данные формулы не учитывают время подведения дозы. Так, в соответствии с этими формулами режимы подведения дозы 5 раз в неделю в течение 3 нед и 3 раза в неделю в течение 5 нед будут эквивалентны. Как показывают многочисленные клинические исследования, увеличение продолжительности

курса лечения приводит к снижению частоты развития ранних лучевых реакций и эффекта воздействия ионизирующего излучения на опухоль за счет восстановления клеток при отсутствии влияния на поздние лучевые реакции.

Методы исправления данной модели с учетом репопуляции клеток в определенный промежуток времени ЛТ сегодня уже существуют [31]. Для учета репопуляции (пролиферации) клеток опухоли и нормальных тканей уравнение (1) может быть записано в виде

$$BED = Nd(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}) - k(T - T_k),$$

где T — время лечения в днях, T_k — время, до которого величина пролиферации считается несущественной, k — коэффициент пролиферации, выраженный в BED ЕД/день; $k = 0$ при $T < T_k$.

В 1986 г. было предпринято пилотное исследование (START pilot) по Г Ф ЛТ [37] с целью проверить чувствительность ткани МЖ к увеличенным размерам фракции и оценить отношение α/β для поздних лучевых повреждений. В Royal Marsden Hospital — RMH и Gloucestershire Oncology Centre — GOC (Великобритания) было проведено рандомизированное исследование с участием 1410 больных РМЖ T1–3N0–1 стадий. В зависимости от режима ЛТ пациентки были распределены на 3 группы: 50 Гр за 25 фракций (2 Гр/фракция), 42,9 Гр за 13 фракций (3,3 Гр/фракция) и 39 Гр за 13 фракций (3 Гр/фракция). Длительность курса радиотерапии независимо от режима облучения составила 5 нед. В 75 % случаев больным было проведено также локальное облучение ложа опухоли электронами в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр за 7 фракций, СОД — 14 Гр. ЛТ на надподключичную область получили 20,6 % пациенток. Длительность наблюдения за больными составила 10–12 лет.

Были определены отношения α/β для косметических эффектов (3,6 Гр), фиброзов (3,1 Гр) и локального контроля опухоли (4 Гр) [12]. Установлено, что отношение α/β для РМЖ низкое и подобно нормальной ткани МЖ. Эти данные поддерживают концепцию о том, что Г Ф с небольшим увеличением размера фракции, сопровождаемое незначительным уменьшением суммарной дозы, вероятно, приведет к эквивалентным результатам стандартного фракционирования относительно локального контроля и поздних лучевых повреждений нормальных тканей.

В 2011 г. опубликованы результаты трех рандомизированных исследований [15, 28, 29, 37–39], в которых сравнивали эффективность Г Ф-режимов ЛТ со стандартным фракционированием после выполнения ОСО на МЖ.

Первое рандомизированное исследование (SOCOG) было проведено в 1993–1996 гг. Клинической группой онкологии (Онтарио, Канада). Это исследование

включило 1234 пациенток с ранним РМЖ (T1–2), негативными лимфатическими узлами (ЛУ) и отрицательным краевым статусом опухоли. ЛТ всем больным после ОСО на МЖ проводили в двух режимах фракционирования: СОД 42,5 Гр за 16 фракций в течение 22 дней и 50 Гр за 25 фракций в течение 35 дней. О результатах исследования сначала сообщили в 2002 г. [15], а затем — в 2011 г., когда длительность наблюдения за больными составила 12 лет [39]. Британская группа по стандартизации ЛТ РМЖ (START A) провела рандомизированное исследование, включившее 2236 пациенток, в период с 1998 по 2002 г. Продолжительность курса лечения вне зависимости от режима радиотерапии составила 5 нед.

Режимы исследования группы START A подобны режимам START pilot, однако в этом исследовании у больных, получавших ГФ ЛТ после мастэктомии, СОД и РОД были снижены с 42,9 и 3,3 (ОСОГ) до 41,6 и 3,2 Гр. Исследование START A, в которое вошли 2233 больных РМЖ pT1–3N0–1M0 стадий, было предназначено для того, чтобы скомбинировать базу данных настоящего исследования с базой данных исследования START pilot. Больные с положительными краями резекции и с планируемой немедленной реконструктивной операцией на МЖ из данного исследования были исключены [12, 38].

В исследовании START B, которое было проведено в период с 1998 по 2002 г., приняли участие 2215 больных РМЖ pT1–3N0–1M0 стадий. Характеристика пациенток была подобна таковой в исследовании START A. Больные после ОСО или мастэктомии были рандомизированы в зависимости от послеоперационного режима ЛТ: стандартная ЛТ — 50 Гр, 25 фракций в течение 5 нед или ГФ ЛТ — 40 Гр, 15 фракций на протяжении 3 нед [28]. Фактически была усовершенствована схема фракционирования канадского исследования, курс уменьшен на 1 фракцию и соответственно снижена СОД; РОД осталась неизменной [28, 38].

Сравнительная оценка клинических наблюдений рандомизированных исследований ОСОГ, START A и В

В исследовании ОСОГ всем больным были выполнены ОСО по поводу РМЖ pT1–2N0 стадий с чистыми краями резекции. Пациентки с большим объемом МЖ были исключены из исследования. Большинство больных имели эстрогенположительные рецепторы. В исследованиях START A и В большинству пациенток были выполнены ОСО, однако 15 и 8 % больных соответственно перенесли мастэктомию. У всех пациенток имел место инвазивный РМЖ pT1–3N0–1 стадий с чистым краевым статусом опухоли. Все больные были включены в исследование вне зависимости от размера МЖ.

Пропорция пациенток, которым была проведена системная терапия, отличалась в каждом исследова-

нии. В канадском исследовании 11 % больных получали химиотерапию (ХТ) в режиме CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). В исследованиях START A и В 36 и 22 % больных назначали ХТ в режиме CMF, и в большинстве случаев (у 70 и 59% пациенток соответственно) использовался режим на основе антрациклина. В канадском исследовании только 41 % больных была проведена гормональная терапия тамоксифеном. В исследованиях START A и В большинство (78,6 и 87,1 % соответственно) пациенток принимали тамоксифен.

Всем больным проводили ЛТ на МЖ с двух противоположных тангенциальных полей, ограничивая легочную ткань по центральной оси в пределах 2–3 см. Лечение осуществляли на линейных ускорителях фотонами энергией 4–6 МэВ и гамма-терапевтических аппаратах ^{60}Co . Для гомогенного распределения дозы в МЖ применяли клины или другие формы компенсации. В канадском исследовании ни у одной пациентки не проводилось облучение регионарных ЛУ и ложа первичной опухоли. В исследованиях START A и В 61 и 42 % больных получили буст на ложе опухоли, а 14 и 7 % пациенток соответственно — региональную ЛТ. В этих исследованиях локальное облучение ложа первичной опухоли выполняли электронным пучком 5 фракциями до достижения СОД 10 Гр.

Расчеты по ЛКМ контроля опухоли, ранних и поздних осложнений

Нами проведены расчеты различных режимов фракционирования. Для расчета стандартной продолжительности курса облучения (5 нед) использована формула 2 (табл. 1, 4–7-й столбцы), для расчета ускоренных курсов облучения, параметров контроля опухоли и ранних осложнений — формула 3 (см. табл. 1, 8-й и 9-й столбцы).

При выполнении расчетов мы использовали следующие значения констант: α/β опухоли — 4, ранние реакции — 10, поздние — 3,1, косметические — 3,6; контроль опухоли — 0,7, ранние реакции — 0,2; T_k — 21 день для опухоли, 0 дней — для ранних реакций. Результаты расчетов режимов приведены к эквивалентным стандартным режимам фракционирования для опухоли, ранних и поздних реакций.

Таким образом, установлено, что все ГФ-режимы имеют преимущество перед стандартным курсом ЛТ и демонстрируют лучшие результаты по ранним реакциям. Следует отметить, что, несмотря на то что ускоренные режимы фракционирования (№ 2 и 7) характеризуются меньшим контролем опухоли без учета пролиферации, реальные исследования этих режимов показывают такие же (или лучшие) значения контроля опухоли. Также стоит выделить режим 39/13/35, который, несмотря на лучшие результаты по поздним осложнениям, дает меньший контроль опухоли, что

Таблица 1. Расчеты по ЛКМ контроля опухоли, ранних и поздних осложнений

№	Исследование	Режим	Контроль опухоли	Ранние реакции	Поздние реакции	Поздние косметические	Контроль опухоли (Т)	Ранние реакции (Т)
1	Стандарт	50/25/35/2	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
2	ОСОГ	42,7/16/22/2,7	47,18	44,84	48,00	47,51	54,85	46,61
3	START 01	39/13/35/3	45,50	42,25	46,65	45,96	45,50	42,25
4	START 02	42,9/13/35/3,3	52,20	47,55	53,84	52,86	52,20	47,55
5	START A1	41,6/13/35/3,2	49,92	45,76	51,39	50,51	49,92	45,76
6	START A2	39/13/35/3	45,50	42,25	46,65	45,96	45,50	42,25
7	START B	40/15/21/2,7	44,47	42,23	45,25	44,79	51,49	43,85

находит подтверждение в увеличении числа локальных рецидивов по сравнению со стандартным курсом. Однако если уменьшить общее время облучения с 5 до 2,5 нед, то контроль опухоли с учетом пролиферации возрастет с 45,5 до 53,0 при незначительном увеличении ранних реакций. В то же время режимы с увеличенной дозой за фракцию (3,3 и 3,2 Гр) в исследованиях START 02 и A1 соответственно позволяют достичь более высоких значений для поздних реакций по сравнению со стандартным курсом.

На наш взгляд, оптимальными режимами, обеспечивающими лучший контроль опухоли, являются режимы № 2 и 7. Тем не менее при снижении уровней

ранних и поздних реакций лучшим может быть признан режим № 7. Применение ускоренных режимов ГФ особенно целесообразно при быстро пролиферирующем РМЖ.

Проведенные нами расчеты различных режимов фракционирования подтвердили полученные результаты клинических исследований.

В исследовании ОСОГ доля локальных рецидивов за 10 лет составила 6,7% у больных, получавших стандартную ЛТ, и 6,2% — после применения ГФ-режима лечения. В исследовании START А локальные рецидивы были диагностированы у 3,6% пациенток после стандартной ЛТ в СОД 50 Гр, 3,5% — после ГФ ЛТ

Таблица 2. Характеристика частоты развития локальных рецидивов ($\alpha/\beta = 4$)

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Частота развития локальных рецидивов, %	
						5 лет	10 лет
1	РМЖ / ГОС START pilot, 1986–1998	1410	10	T1–2 N0	50/25/5/(2)		12,1
					39/13/5 (3)		14,8
					42,9/13/5 (3,3)		9,6
2	ОСОГ (Онтарио, Канада) 1993–1996	1234	12	T1–2 N0	50/25/5/(2)	3,2	6,7
					42,5/16/3,3 (2,66)	2,8	6,2
3	START А (Великобритания), 1999–2002	2236	5	T1–3 N0–1	50/25/5/(2)	3,6	
					41,6/13/5 (3,2)	3,5	
					39/13/5 (3)	5,2	
4	START В (Великобритания), 1999–2001	2215	6	T1–3 N0–1	50/25/5/(2)	3,3	
					40/15/3 (2,67)	2,0	

в СОД 41,6 Гр и 5,2 % — после ГФ ЛТ в СОД 39 Гр. В исследовании START В при средней продолжительности наблюдения 6 лет частота развития локорегионарных рецидивов составила 3,3 % после получения СОД 50 Гр и 2,2 % — после СОД 40 Гр [26, 28, 38, 40].

Таким образом, результаты рандомизированных исследований продемонстрировали, что частота развития локальных рецидивов была ниже у больных, получавших ГФ-режимы ЛТ, по сравнению с таковой при проведении стандартной ЛТ, за исключением режима ЛТ РОД 3 Гр 3 раза в неделю до СОД 39 Гр [41]. Высокая частота возникновения рецидивов при использовании последнего ГФ-режима ЛТ, по-видимому, была обусловлена увеличением длительности радиотерапии и увеличением репопуляции опухолевых клеток (табл. 2). Подобное заключение было представлено в обзорной статье [6, 26, 40, 42].

Для оценки острой и поздней токсичности кожи и подкожной клетчатки во всех исследованиях применяли шкалу RTOG/EORTC (the Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer).

Об острой токсичности кожи сообщалось только в исследованиях START А и В. Отмечено, что частота возникновения острых лучевых реакций кожи при проведении ГФ ЛТ была ниже, чем при использовании стандартного режима фракционирования (1,2% после 50 Гр против 0,3% после 40 Гр) [28].

Умеренная и тяжелая степени поздней токсичности встречались редко и с одинаковой частотой, независимо от режима фракционирования при наблюдении за больными в течение 5 и 10 лет. Несмотря на то что поздняя токсичность увеличивалась в течение длительного времени наблюдения, токсичность III степени оставалась на низком уровне и составляла < 4% на 10-м году наблюдения [26, 28, 29, 38, 40].

Однако в исследовании START А поздние постлучевые повреждения кожи и подкожной клетчатки наблюдались реже после применения режима ГФ СОД 39 Гр по сравнению с таковыми при проведении стандартной ЛТ и ГФ СОД 41,6 Гр, как и было запрограммировано в наших расчетах. В исследовании START В частота возникновения постлучевых повреждений тканей МЖ также была ниже после подведения дозы 40 Гр/15 против дозы 50 Гр/25 (табл. 3, 4).

Частота развития пульмонитов, фиброза легкого и ишемической болезни сердца была низкой во всех исследованиях, различий в их частоте встречаемости между режимами ЛТ не зарегистрировано [26, 43–46]. Лимфостаз не был отмечен ни у одной пациентки.

В своей обзорной статье J. Yarnold et al. [26] сделали важные заключения относительно постлучевых повреждений нормальных тканей.

1. Умеренное повышение дозы за фракцию не влияет на риск возникновения поздних лучевых повреж-

дений нормальных тканей, в случае если уменьшена СОД и межфракционный интервал составляет 24 ч [24, 47, 48].

2. Дозы на легкие, поставленные тангенциальными полями, составляют 15,6 Гр к 12,5%, 10,1 Гр к 14,5% и 7,8 Гр к 16% объема легочной ткани. Данные дозы не превышают толерантные. В связи с этим пульмониты или фиброзы легочной ткани после ЛТ независимо от применяемого режима диагностировались редко — в 1% случаев [40, 43, 45].

3. При проведении радиотерапии на МЖ приоритет ЛТ состоит в том, чтобы защитить сердце от ионизирующих излучений независимо от режима ЛТ [44, 46].

4. После облучения подмышечной впадины и/или надключичной ямки случаев плечевой плексопатии не зарегистрировано [28, 49].

5. После ГФ ЛТ поздние лучевые повреждения возникали достоверно раньше, чем при использовании стандартных режимов ЛТ. По этой причине необоснованно считать временной фактор лимитирующим интерпретацию исследований по ГФ-режимам [50].

Оценку косметического результата во всех исследованиях проводили по системе EORTC. В исследовании OCOG опубликованы 10-летние косметические результаты лечения в зависимости от режима фракционирования. Удовлетворительные и плохие косметические результаты отмечены у 28,7% пациенток контрольной группы по сравнению с 30,2% — в группе с ГФ. Канадское исследование показало, что, хотя неблагоприятный косметический результат операции действительно прогрессировал в течение долгого времени, прогрессия этих эффектов была немного хуже при ГФ-режимах ЛТ по сравнению с данным показателем при стандартном фракционировании (табл. 5). В исследовании START А косметические результаты лечения после ГФ ЛТ 41,6 Гр/13 фракций в течение 5 нед./РОД 3,2 Гр были эквивалентными таковым при стандартной ЛТ, однако использование режима ГФ 39 Гр/13 фракций в течение 5 нед./РОД 3 Гр способствовало улучшению косметических результатов лечения. В исследовании START В наблюдалась тенденция к увеличению частоты удовлетворительных и плохих косметических результатов при использовании стандартной ЛТ по сравнению с данным показателем при применении ГФ ЛТ [51].

Также более высокие показатели общей выживаемости зафиксированы у больных, получавших ГФ режим ЛТ 40/15/3 (2,67) по сравнению с таковыми при стандартной ЛТ. В остальных исследованиях показатели общей выживаемости были эквивалентными независимо от режима ЛТ (табл. 6).

Таким образом, исследования показали лучшие результаты локального контроля опухоли и общей выживаемости у больных после применения ГФ-режимов ЛТ без увеличения частоты развития поздних лучевых

повреждений нормальных органов и тканей и удовлетворительных и плохих косметических эффектов по сравнению с данными показателями при стандартном фракционировании.

Использование ГФ-режимов ЛТ в клинической практике имеет большое значение. По мнению многих исследователей, важно идентифицировать биомаркеры фракционированной чувствительности опу-

Таблица 3. Характеристика поздних лучевых повреждений кожи по шкале RTOG/EORTC ($\alpha/\beta = 3,1$)

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Частота развития поздних лучевых повреждений кожи, %	
						5 лет	10 лет
1	RMH / GOC START pilot,	1410	10	T1-2 N0	50/25/5/(2)	12	18
					39 /13/5 (3)	5,6	12
					42,9 /13/ 5 (3,3)	13	18
2	OCOГ	1234	12	T1-2 N0	50 /25/ 5/ (2)	17,7	29,5
					42,5 /16/ 3,3 (2,66)	13,9	33,2
3	START A	2236	5	T1-3 N0-1	50 /25/ 5/ (2)	31,1	
					41,6 /13/ 5 (3,2)	25	
					39 /13/ 5 (3)	21,8	
4	START B	2215	6	T1-3 N0-1	50 /25 /5/ (2)	27,8	
					40 /15/ 3 (2,67)	22,9	

Таблица 4. Характеристика поздних лучевых повреждений подкожной клетчатки по шкале RTOG / EORTC ($\alpha/\beta = 3,1$)

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Частота развития поздних лучевых повреждений подкожной клетчатки, %	
						5 лет	10 лет
1	RMH / GOC START pilot,	1410	10	T1-2 N0	50/25/5/(2)	23,1	36,3
					39 /13/5 (3)	16,0	27,7
					42,9 /13/ 5 (3,3)	35,6	51,1
2	OCOГ	1234	12	T1-2 N0	50 /25/ 5/ (2)	38,6	54,7
					42,5 /16/ 3,3 (2,66)	34,2	51,9
3	START A	2236	5	T1-3 N0-1	50 /25/ 5/ (2)	42,8	
					41,6 /13/ 5 (3,2)	44,6	
					39 /13/ 5 (3)	34,9	
4	START B	2215	6	T1-3 N0-1	50 /25 /5/ (2)	42,3	
					40 /15/ 3 (2,67)	38,2	

холи, которые могут применяться в клинической практике для отбора больных, имеющих показания к проведению ГФ ЛТ [26]. Генные исследования продемонстрировали, что РМЖ состоит из множества подтипов, характеризующихся различными реак-

циями на разные противораковые агенты, в том числе на ЛТ и ХТ. Данные подтипы РМЖ могут иметь различную чувствительность к Г Ф, поэтому целесообразно проведение дальнейших исследований в этой области [6, 52–54].

Таблица 5. Характеристика косметических результатов лечения по шкале EORTC ($\alpha/\beta = 3,6$)

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Удовлетворительный и плохой косметические результаты лечения, %	
						5 лет	10 лет
1	RMH / GOC START pilot,	1410	10	T1–2 N0	50/25/5/(2)	39,6	53,4
					39 /13/5 (3)	45,7	58
					42,9 /13/ 5 (3,3)	40,3	56,1
2	OCOГ	1234	12	T1–2 N0	50 /25/ 5/ (2)	20,8	28,7
					42,5 /16/ 3,3 (2,66)	22,1	30,2
3	START A	2236	5	T1–3 N0–1	50 /25/ 5/ (2)	42,9	
					41,6 /13/ 5 (3,2)	43,6	
					39 /13/ 5 (3)	32,1	
4	START B	2215	6	T1–3 N0–1	50 /25 /5/ (2)	42,2	
					40 /15/ 3 (2,67)	36,5	

Таблица 6. Характеристика общей выживаемости

№	Исследование	Число больных	Срок наблюдения, годы	TNM	Режим ЛТ	Общая выживаемость, %	
						5 лет	10 лет
1	RMH / GOC START pilot,	1410	10	T1–2 N0	50/25/5/(2)		
					39 /13/5 (3)		
					42,9 /13/ 5 (3,3)		
2	OCOГ	1234	12	T1–2 N0	50 /25/ 5/ (2)	91,7	84,4
					42,5 /16/ 3,3 (2,66)	92,3	84,6
3	START A	2236	5	T1–3 N0–1	50 /25/ 5/ (2)	88,8	
					41,6 /13/ 5 (3,2)	88,1	
					39 /13/ 5 (3)	88,7	
4	START B	2215	6	T1–3 N0–1	50 /25 /5/ (2)	87,5	
					40 /15/ 3 (2,67)	90,4	

В исследовании OSOГ степень злокачественности опухоли явилась прогностическим фактором чувствительности фракционирования [39, 55]. Однако в проведенном недавно метаанализе британского пилотного исследования и исследований START ухудшения показателей локального контроля для высококодифференцированных опухолей после ГФ ЛТ не обнаружено [55].

В данных рандомизированных исследованиях показана возможность применения буста после осуществления ГФ-режима ЛТ при высоком риске рецидивирования.

Многие радиологи отметили, что при ГФ ЛТ следует ограничить число больных с большим объемом МЖ в связи с увеличением острой и поздней токсичности нормальной ткани МЖ и ухудшением косметического результата лечения [56, 57].

Заключение

По мнению большинства радиологов, в последние годы благодаря исследованию использования Г Ф-режимов в ЛТ произошел революционный прорыв в лечении больных РМЖ. Г Ф-режимы адьювантной ЛТ на МЖ после ОСО являются безопасными и могут служить альтернативой стандартной ЛТ. Экономические исследования подтвердили, что Г Ф — один из самых рентабельных методов, применяющихся для облучения МЖ после ОСО [6]. Применение ГФ-режимов ЛТ стало стандартом адьювантного лечения больных РМЖ после ОСО в Великобритании и Греции. Развитие новых технологий ЛТ, например трехмерной конформной и модулированной интенсивностью ЛТ терапии, может способствовать увеличению частоты потенциального использования ГФ-режимов ЛТ [6, 58].

ЛИТЕРАТУРА

1. Brunt A.M., Sydenham M., Bliss J. et al. A 5-fraction regimen of adjuvant radiotherapy for women with early breast cancer: First analysis of the randomized UK FAST trial (ISRCTN62488883, CRUKE/04/015). *Eur J Cancer* 2009;7(Suppl):2.
2. Clarke M., Collins R. Darby S. et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087–106.
3. EagLe S., HaviLandz J., Yarnold J. Acute toxicity and 2-year adverse effects of 30 Gy in five fractions over 15 days to whole breast after local excision of early breast cancer. *Clin Oncol* 2008;20:502–5.
4. Fujii O., Hiratsuka J., Nagase N. et al. Whole-breast radiotherapy with shorter fractionation schedules following breast-conserving surgery: short-term morbidity and preliminary outcomes. *Breast Cancer* 2008;15(1):86–92.
5. Harnett A. Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care. Why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer. *Breast* 2010;19:159–62.
6. Théberge V., Whelan T., Shaitelman S.F., Vicini F.A. Altered fractionation: rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2011;21(1):55–65.
7. Dinshaw K.A., Sarin R., Budrukkar A.N. et al. Safety and feasibility of breast conserving therapy in Indian women: Two decades of experience at Tata Memorial Hospital. *J Surg Oncol* 2006;94:105–13.
8. Douglas B.G. Superfractionation: its rationale and anticipated benefits. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1143–53.
9. Fisher B., Bauer M., Margolese R. et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985;312(11):665–73.
10. Froud P.J., Mates D., Jackson J.S. et al. Effect of time interval between breast-conserving surgery and radiation therapy on ipsilateral breast recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(2):363–72.
11. Galecki F., Hicer-Grzenkowicz J., Grudzien-Kowalska M. et al. Radiation-induced brachial plexopathy and hypofractionated regimens in adjuvant irradiation of patients with breast cancer — a review. *Acta Oncol* 2006;45:280–4.
12. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M. et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumor control in patients with early-stage breast cancer after local tumor excision: long-term results of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2006;7(6):467–71.
13. Shelley W., Brundage M., Hayter C. et al. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(5):1219–28.
14. Martin S., Mannino M., Rostom A. et al. Clinical Trials and Statistics Unit (ICR-CTSU), Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, UK.
15. Whelan T., MacKenzie R., Julian J. et al.; START Trialists' Group Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143–50.
16. Johansson S., Svensson H., Denekamp J. Timescale of evolution of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:745–50.
17. Ma A.M., Barone J., Wallis A.E. et al. Noncompliance with adjuvant radiation, chemotherapy, or hormonal therapy in breast cancer patients. *Am J Surg* 2008;196:500–4.
18. McCarthy E.P., Ngo L.H., Roetzheim R.G. et al. Disparities in breast cancer treatment and survival for women with disabilities. *Ann Intern Med* 2006;145:637–45.
19. Pignol J.P., Olivetto I., Rakovitch E. et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2085–92.
20. Dewar J.A., Benhamou S., Benhamou E. et al. Cosmetic results following lumpectomy, axillaries dissection and radiotherapy for small breast cancers. *Radiother Oncol* 1988;12(4):273–80.
21. Olsen N.K., Pfeiffer P., Johannsen L. et al. Radiation-induced brachial plexopathy: neurological follow-up in 161 recurrence-free breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:43–9.
22. Willams V., Denekamp J., Fowler J.F. A review of α/β ratios for experimental tumours: Implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:87–96.
23. Cosset J.M. Hypofractionnement en radiotherapies: Le retour? *Cancer Radiother* 2005;9:366–73.
24. Buchholz T.A., Austin-Seymour M.M., Moe R.E. et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:23–35.
25. Hall E.J., Giaccia A.J. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

26. Yarnold J., Bentzen S.M., Coles C. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for the women with early breast cancer: myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):1–9.
27. Thames H.D., Bentzen S.M., Turesson I. et al. Time-dose factors in radiotherapy: A review of the human data. *Radiother Oncol* 1990;19:219–35.
28. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098–107.
29. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. The UK Standardization of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331–41.
30. Bentzen S.M., Turesson I., Thames H.D. Fractionation sensitivity and latency of telangiectasia after postmastectomy radiotherapy: A graded-response analysis. *Radiother Oncol* 1990;18:95–106.
31. Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62:679–94.
32. Jones B., Dale R.G., Deehan C. et al. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13:71–81.
33. Miles E.F., Lee W.R. Hypofractionation for prostate cancer: A critical review. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:41–7.
34. Thames H.D., Bentzen S.M., Turesson I. et al. Fractionation parameters for human tissues and tumors. *Int J Radiat Biol* 1989;56:701–10.
35. Withers H.R., Thames H.D. Jr., Peters L.J. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol* 1983;1:187–91.
36. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Longterm results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513–20.
37. 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;75:9–17.
38. Hopwood P., Haviland J.S., Sumo G. et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomised Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials. *Lancet Oncol* 2010;11(7):612–3.
39. Whelan T.J., Kim D.H., Sussman J. Clinical experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(4):257–64.
40. Holloway C.L., Panet-Raymond V., Olivetto I. Hypofractionation should be the new 'standard' for radiation therapy after breast conserving surgery. *Breast* 2010;19:163–7.
41. Mannino M., Yarnold J.R. Local relapse rates are falling after breast-conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: Can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol* 2009;90:14–22.
42. James M.L., Lehman M., Hider P.N. et al. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3(3):CD003860.
43. Lind P.A., Wennberg B., Gagliardi G. et al. ROC curves and evaluation of radiation-induced pulmonary toxicity in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:765–70.
44. McGale P., Darby S.C. Low doses of ionizing radiation and circulatory diseases: A systematic review of the published epidemiological evidence. *Radiat Res* 2005;163:247–57.
45. Rancati T., Wennberg B., Lind P. et al. Early clinical and radiological pulmonary complications following breast cancer radiation therapy: NTCP fit with four different models. *Radiother Oncol* 2007;82:308–16.
46. Taylor C.W., Nisbet A., McGale P. et al. Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s–1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1484–95.
47. Hebert-Croteau N., Freeman C.R., Latreille J. et al. Delay in adjuvant radiation treatment and outcomes of breast cancer — A review. *Breast Cancer Res Treat* 2002;74:77–94.
48. Huang J., Barbera L., Brouwers M. et al. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003;21:555–63.
49. Fehlaue F., Tribius S., Alberti W., Rades D. Late effects and cosmetic results of conventional versus hypofractionated irradiation in breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181(10):625–31.
50. Bartelink H., Arriagada R. Hypofractionation in radiotherapy for breast cancer. *Lancet* 2008;371:1050–2.
51. Dewar J.A. Hypofractionation for early breast cancer: first results of the UK standardization of radiotherapy (START) trials. *J Clin Oncol* 2007;25(18):964.
52. Nguyen P.L., Taghian A.G., Katz M.S. et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and Her-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2373–8.
53. Nuyten D.S., Kreike B., Hart A.A. et al. Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. *Breast Cancer Res* 2006;8:62.
54. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10869–74.
55. Haviland J.S., Yarnold J.R., Bentzen S.M. Hypofractionated radiation therapy for high-grade breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(19):1843–4.
56. Moody A.M., Mayles W.P., Bliss J.M. et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. *Radiother Oncol* 1994;33:106–12.
57. Olivetto I.A., Weir L.M., Kim-Sing C. et al. Late cosmetic results of short fractionation for breast conservation. *Radiother Oncol* 1996;41:7–13.
58. Freedman G.M., Anderson P.R., Goldstein L.J. et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:347–53.



VI Форум экспертов по лечению рака молочной железы

12–13 июня 2011 г. в Риге при поддержке Российского общества патологоанатомов (РОП), компании Рош («Фарма и Диагностика») и диагностических компаний «Амтео» и «Биовитрум» состоялся VI Форум экспертов по лечению рака молочной железы (РМЖ). В работе форума активное участие приняли академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор А.М. Гарин, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук Г.А. Франк, доктор медицинских наук, профессора В.И. Борисов, Э.К. Возный, С.М. Портной, Л.В. Кактурский, а также первый вице-президент РОП, главный внештатный патологоанатом Минздравсоцразвития РФ О.Д. Мишнев и профессор Университета Индианы Санил Бадве. Форум собрал около 200 представителей ведущих научно-исследовательских и лечебных учреждений из 71 города России.

Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению рака молочной железы – впервые на Форуме экспертов

Прошедший форум является ежегодным и служит универсальной площадкой для профессионального диалога врачей-патоморфологов и клиницистов, позволяющей выработать мультидисциплинарный подход к проблемам диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) на различных стадиях.

В РФ каждый год диагностируется более 50 тыс. новых случаев РМЖ, в настоящее время под наблюдением находятся около 500 тыс. пациенток с различными стадиями заболевания; за 6 лет прирост заболеваемости РМЖ составил 11,5%. Статистика смертности от этого заболевания также неутешительна: ежегодно мы теряем около 24 тыс. женщин, а неменяющийся показатель смертности на первом году диагностики (около 9%) свидетельствует о недостаточном или неадекватном лечении.

Актуальность обсуждаемых на форуме вопросов продиктована не только широкой распространенностью РМЖ в России и в мире, но и новыми перспективами терапии, которые открыли таргетные препараты трастузумаб и бевацизумаб.

Сегодня существуют лабораторно-диагностические возможности прогнозирования течения болезни и выбора обоснованной терапии. Одним из самых весомых, с прогностической точки зрения, и наиболее изученных факторов является гиперэкспрессия HER-2. В связи с этим важным моментом форума стало проведение рабочего совещания по протоколу ML19870 (эпидемиологическая программа скрининга HER-2-статуса у пациенток с РМЖ).

В ходе совещания был намечен ряд мероприятий по дальнейшему совершенствованию тестирования HER-2-статуса РМЖ: унификация критериев оценки, дальнейшее внедрение рекомендаций ASCO/CAP, контроль качества тестирования (внутренний и внешний), применение обучающих программ.

В протоколе ML19870 участвуют ведущие специалисты-патоморфологи на всей территории РФ. Они ежегодно определяют дальнейшее развитие диагностики РМЖ в соответствии с современными тенденциями и реальными потребностями лечебного процесса. В ходе рабочего совещания в первую очередь акцент был сделан на качество и воспроизводимость диагностического процесса при поточном методе исследования.

Благодаря работе Координационного совета стандарты качества проводимой в РФ диагностики вышли на международный уровень, что планируется подтверждать участием российских специалистов в международной системе контроля качества NORDICQC. Эксперты единодушно сделали вывод о том, что только посредством повышения качества диагностики и выявления заболевания на более ранних стадиях можно улучшить показатели выживаемости больных РМЖ.

В рамках общего заседания форума ведущими специалистами в области онкологии и патоморфологии были сделаны доклады об эпидемиологии, морфологии, терапевтических подходах, хирургическом лечении и особенностях назначения препаратов с учетом персонализированного подхода при лечении РМЖ.

О необходимости использования мультидисциплинарного подхода к лечению РМЖ говорилось как патоморфологами, так и клиницистами. Большое внимание в своих докладах эксперты уделили прогностической ценности биомаркеров РМЖ. С лекцией на эту тему выступил глава Транснационального геномного комитета Университета Индианы профессор Санил Бадве. В своих выступлениях эксперты определили ведущую роль доказательной медицины и мультидисциплинарного подхода в разработке современных методов терапии РМЖ. Эксперты также отметили ключевую роль препаратов компании Рош (Герцептин®, Авастин®, Кселода®) в лечении РМЖ на всех стадиях заболевания.

Резолюция VI Форума экспертов по лечению рака молочной железы



За последние 25–30 лет темп прироста заболеваемости злокачественными опухолями превысил годовой темп прироста населения. Ранняя диагностика и своевременное лечение онкологических заболеваний являются наиболее актуальными на сегодняшний день.

Именно в лечении онкологических заболеваний произошли революционные прорывы и были разработаны впечатляющие методы направленной (таргетной) терапии, обоснованной только при условии точного морфологического диагноза.

Новый этап развития онкологии позволил идентифицировать молекулярные маркеры, определение которых с помощью иммуногистохимических (ИГХ) анализов (установление иммунного типа опухоли) дает наиболее полную картину о происхождении опухоли и ее чувствительности к различного рода воздействиям, что имеет прогностическое и предиктивное значение для пациенток с диагнозом РМЖ. По результатам ИГХ-анализа можно поставить верный диагноз, выявить стадию и характер течения заболевания, точно предсказать эффективность того или иного вида лечения, назначить наиболее эффективный курс моно- или комбинированной терапии. Это предоставляет пациенткам возможность жить многие годы, сохраняя высокое качество жизни, а больным с ранними стадиями РМЖ – значительный шанс на полное излечение.

Самыми изученными молекулярными маркерами являются рецепторы эстрогена и прогестеронов, рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа, или HER-2, а также индекс пролиферативной активности Ki-67. Наличие рецептора HER-2 свидетельствует об агрессивной форме РМЖ, которая характеризуется быстрым ростом опухоли, высокой вероятностью метастазирования, резким снижением эффективности химио-, гормональной и лучевой терапии.

HER-2-положительный статус встречается примерно в 20% случаев. В настоящее время только с помощью своевременной диагностики HER-2-положительного статуса опухоли можно назначить адекватное и эффективное лечение на всех стадиях РМЖ.

Страны, в которых на государственном уровне в течение многих лет проводятся общенациональные программы по ранней диагностике РМЖ, характеризуются устойчивым снижением смертности от этого заболевания.

В Российской Федерации тестирование гормонального статуса и определение HER-2 осуществляется во многих лечебных учреждениях при первично выявленном РМЖ. Благодаря работе референсных центров и лабораторий происходит повышение качества проводимых исследований. Центральной референсной лабораторией (референсным центром) является Отделение патологической анатомии МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва).

Участники Форума экспертов по лечению РМЖ приняли следующую резолюцию.

1. Патологоанатомам и онкологам РФ необходимо продолжить активную работу по следующим направлениям:

1.1. участвовать в образовательных мероприятиях, проводимых под эгидой профессиональных обществ;

1.2. поддерживать систему региональных референсных лабораторий в России для осуществления контроля качества ИГХ-исследований;

1.3. провести VII Всероссийский форум экспертов по лечению и диагностике РМЖ в 2012 г.

2. Клиницисты и патологи должны работать в тесном контакте с соблюдением всех технологических стандартов и правил получения и исследования материала.

3. Обращаем внимание руководителей Минздравсоцразвития России, руководителей органов управления здравоохранением субъектов РФ на необходимость:

3.1. улучшения технического оснащения и повышения квалификации кадрового состава онкологических лечебно-профилактических учреждений, патологоанатомических отделений онкологических диспансеров и многопрофильных больниц в РФ;

3.2. поддержки обучающих циклов для врачей-патологов, маммологов, онкологов, химиотерапевтов;

3.3. обязательного первоочередного исследования гормонального статуса, определения HER-2-статуса ввиду несомненной значимости диагностики рецепторного статуса опухоли для эффективного лечения пациенток с диагнозом РМЖ;

3.4. внедрения регистра больных РМЖ с привлечением референсных региональных центров для оптимального контроля диагностики и проводимого лечения.

Резолюция обсуждена и принята на VI Форуме экспертов по лечению РМЖ, проходившем с 12 по 13 июня 2011 г.

Ранний рак яичников: наш взгляд на проблему

К.И. Жордания, С.В. Хохлова

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Светлана Викторовна Хохлова svkhokhlova@mail.ru

В статье рассматриваются некоторые патогенетические аспекты развития опухолей яичников, на основании которых авторы рекомендуют проводить более агрессивную химиотерапию больным, страдающим так называемыми ранними стадиями рака яичников.

Ключевые слова: ранний рак яичников, патогенез, метастазы, лечение

Early ovarian cancer: our view of the problem

K.I. Zhordania, S.V. Khokhlova

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

The paper considers some pathogenetic aspects of ovarian tumor development, on the basis of which the authors recommend to perform more aggressive chemotherapy in patients with the so-called early stages of ovarian cancer.

Key words: early ovarian cancer, pathogenesis, metastases, treatment

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин. Их суммарная доля превышает 35%. Рак яичников (РЯ), о котором пойдет речь ниже, считается одним из самых коварных в онкологии. В России ежегодно РЯ выявляется более чем у 11 тыс. женщин (10,1 на 100 тыс.) и занимает 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 3-е — среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки. За последние несколько лет в стране отмечен заметный (на 6,5%) прирост заболеваемости. Проводимые в России профилактические осмотры, к сожалению, не столь эффективны, впрочем, как и во всем мире. В нашей стране вновь выявленные больные со злокачественными опухолями яичников при проведении профилактических осмотров составляют всего 10,4% (I—II стадии — 34,2%, III — 40,1%, IV — 22,7%, с неустановленной стадией заболевания — 3%) [1]. Удручает и выживаемость пациенток с данной патологией. Только на первом году после установления диагноза умирают 28% больных. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, 1-летняя выживаемость больных РЯ составляет 63%, 3-летняя — 41%, 5-летняя — 35%. Вероятность заболеть РЯ в течение жизни составляет 1,6%, т.е. заболевает каждая 63-я женщина. С возрастом заболеваемость увеличивается и достигает максимального значения в 65–75 лет (37,8 на 100 тыс. населения).

Как хорошо известно клиницистам, на первых этапах развития РЯ клиническая симптоматика очень скудная. Ранние стадии заболевания чаще всего являются случайной находкой, поэтому >80% пациен-

ток поступают в специализированные клиники с уже запущенными стадиями процесса, и выживаемость их крайне низка — не выше 25–30%. Это известный факт. Однако не менее трагичной оказывается и судьба больных с так называемыми ранними стадиями заболевания, к которым относят IB, C и даже IIA стадии процесса. Частота развития рецидивов и смертность пациенток с названными стадиями достаточно высока. Если 5-летняя выживаемость больных РЯ IA–B стадий с высокодифференцированными формами опухоли достигает почти 90%, то при наличии прогностически неблагоприятных форм опухоли данный показатель снижается до 40%, а это, как минимум, каждая 2–3-я пациентка. Уже само возникновение рецидивов заболевания свидетельствует о том, что ранних стадий значительно меньше, чем мы предполагаем.

Не будет преувеличением отметить, что низкая эффективность лечения злокачественных новообразований яичников во многом обусловлена серьезными пробелами в наших знаниях о структуре этих опухолей, их гисто- и морфогенезе. Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широкий спектр гистологических форм новообразований этого органа. Если же принять во внимание еще и переходные формы, а также опухоли, в которых сочетается ≥ 2 гистологических типов, то число вариантов новообразований яичников возрастет в геометрической прогрессии. Необычность опухолей яичников подтверждается случаями мультицентрического роста, когда первичные очаги опухоли обнаруживают в забрюшинном пространстве, но при абсолютно неизменных яичниках [2]. Уникальность этого органа

состоит в том, что развивающиеся в нем опухоли (например, герминогенные) могут воссоздать практически все органы и ткани человеческого организма, правда, в весьма уродливой и несовершенной форме. Если анатомические особенности целого ряда органов (шейка матки, желудок, легкое и др.) с внедрением эндоскопических методов исследования дали возможность детально изучить предраковые состояния и ранние формы рака, то сложности визуализации начальных этапов бластоогенеза в яичниках привели к тому, что морфологическая семиотика предопухолевого патологического раннего рака практически неизвестна [2].

Большинство злокачественных опухолей происходит из одной клетки. Клональность РЯ доказана сходством происхождения клеток в первичной опухоли и в ее метастазах. Инактивация X-хромосом, утрата гетерозиготности, мутации являются практически аналогичными. До последнего времени вопросы гистогенеза опухолей яичников имели преимущественно академическое значение. Теперь, когда арсенал лечебных средств онкогинекологов значительно обогатился противоопухолевыми препаратами, а самое главное, появилось очень перспективное направление — генотерапия, большое практическое значение приобретает установление точного гистогенеза опухоли. Источником почти всех эпителиальных опухолей яичников считаются кисты включения, возникающие в результате отшнурования инвагинированного покровного мезотелия. Сам термин РЯ не совсем оправдан, поскольку малигнизации подвержен не сам яичник, не его строма, а лишь покрывающий его мезотелий. Многие авторы, в течение длительного времени занимающиеся этим разделом онкоморфологии, однозначно сходятся в том, что в значительном числе наблюдений установить начало инвазивного роста не представляется возможным. Вероятность возникновения неоплазий широко варьирует в зависимости от типа клеток. Около 90 % опухолей происходит из поверхностного эпителия, который состоит из единственного слоя модифицированных мезотелиальных клеток, покрывающих поверхность яичника. Поверхностный эпителий яичника тесно связан с трубным, эндометриальным и эпителием шейки матки. В процессе эмбриогенеза эти составляющие мюллеровой системы возникают в результате инвагинации примитивного мезотелия. При малигнизации поверхностного эпителия яичника метаплазия подвергается 1 (редко 2–3) из производных мюллеровых протоков. Признаки трубного, эндометриоидного эпителия или эпителия шейки матки наблюдаются при серозной, эндометриоидной или муцинозной формах РЯ. Поверхностный эпителий на всем протяжении развития яичника напоминает поведение плюрипотентной стволовой клетки, что подтверждает его метапластический потенциал. При изучении патогенеза РЯ необходимо учитывать тот факт,

что в значительно большем проценте наблюдений поставленный диагноз РЯ на самом деле был представлен раком маточной трубы, его метастазами [3]. Имитировать РЯ могут также опухоли брюшины, причем как морфологически, так и по клиническому течению.

Хотелось бы выделить некоторые интересные факты развития опухолей яичников и в связи с этим значительные трудности, возникающие при определении распространенности злокачественного процесса, особенно при так называемых ранних стадиях заболевания.

Уникальность эволюции опухолей яичников — стержневая мысль выдающейся работы М.Ф. Г. лазунова, представленной в монографии «Опухоли человека» [4]. Автор подразделяет опухоли яичников на доброкачественные и злокачественные, причем убедительно показывает на смене поколений клеток непрерывность процессов, ведущих к малигнизации. Важной особенностью опухолей яичников является распространение клеток задолго до формирования злокачественного процесса. Первое поколение клеток представлено однослойным эпителием цистоаденом, которые обнаруживаются в виде имплантатов по брюшине в 8,4 % наблюдений. При пограничных кистозно-солидных опухолях диссеминация отмечена уже в 52 % случаев, а при папиллярных формах опухоли достигает 81 %. На следующем этапе развития опухоли (рак) распространенность еще выше — >96,9 % [5]. Не менее интересны с этиопатогенетической точки зрения и факты нахождения железистых структур — метастазов абсолютно доброкачественных цистоаденом в лимфатических узлах (ЛУ) парааортальной зоны.

Данные литературы свидетельствуют о том, что даже у больных с I–IIA стадиями РЯ, которые рассечиваются клиницистами как ранние, при целенаправленном исследовании более чем в 30 % наблюдений диагностируются метастазы в забрюшинные ЛУ различных локализаций (рис. 1) [6]. Сложность обнаружения микрометастазов в ЛУ объясняется тем, что забрюшинно насчитывается около 100 визуально не измененных ЛУ, и практически каждый из них может быть поражен опухолевыми клетками, что приводит к недооценке распространенности заболевания со всеми вытекающими отсюда последствиями. Разработанные с учетом этого и неоднократно модифицированные классификации FIGO и TNM, вероятно, не полностью удовлетворяют онкологов, так как, даже несмотря на многочисленные поправки, остаются достаточно условными. Лишь лапаротомия с множественной биопсией органов брюшной полости и лимфаденэктомией (ЛАЭ) позволяет более или менее точно определить стадию заболевания. В одном известном исследовании из 100 % больных с I–II стадиями РЯ у 28 % пациенток с предполагаемой клинически I и у 43 % — с предполагаемой II стадией

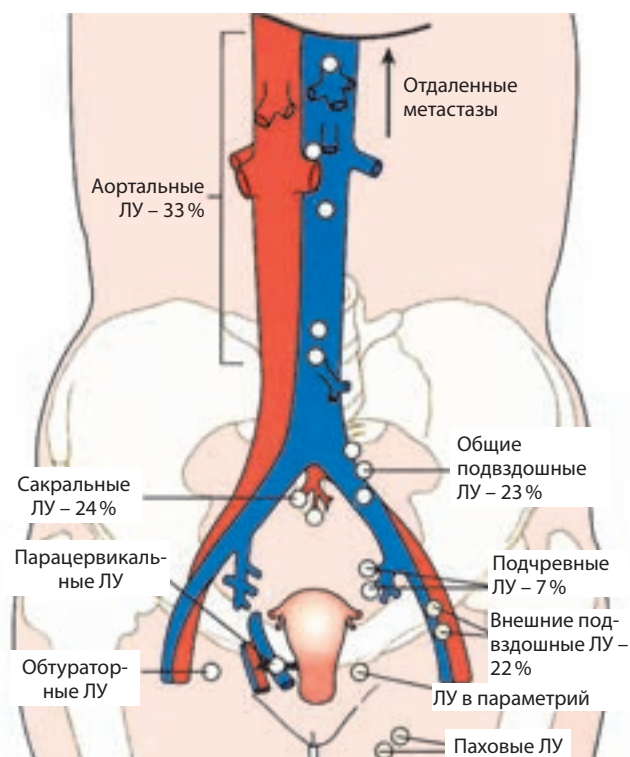


Рис. 1. Частота поражения ЛУ при ранних стадиях РЯ

заболевания при выполнении лапаротомии были установлены более поздние стадии процесса [7]. Это свидетельствует о сложностях оценки истинной степени распространения заболевания [8]. Факторы прогноза при РЯ, так же как и при большинстве других опухолей эпителиальной природы, касаются в основном характеристик первичного очага — стадии, гистологического варианта, степени дифференцировки и т. д. К сожалению, используемые в настоящее время многочисленные прогностические параметры не дают в полной мере информации, по которой можно объективно судить о течении заболевания. Доказательством могут служить судьбы пациенток с пограничными опухолями яичников — состоянием, при котором и морфологическая структура, и степень дифференцировки оптимальны с прогностической точки зрения, но и при этой патологии хорошо известны рецидивы и метастазы опухоли. Высокая дифференцировка опухоли с учетом выраженного полиморфизма опухолей яичников абсолютно не исключает плохого прогноза течения заболевания. Метод проточной цитометрии, считающийся на сегодняшний день достаточно объективным, может дать абсолютно разные результаты при исследовании тканей из разных участков одной и той же опухоли.

Костный мозг является органом повышенной васкуляризации и интенсивного обмена между мезенхимальной тканью межбалочных полостей (собственно гемо-

поэтическая ткань) и периферической кровью. Это создает оптимальные условия для осаждения циркулирующих в периферической крови опухолевых клеток в костном мозге. Для выявления минимальных изменений в органах был разработан целый ряд иммуноцитохимических и молекулярных методик. Открытие цитокератинов позволило выявить у больных РЯ злокачественные клетки в костном мозге, которые клинически проявляют себя крайне редко. Необходимо отметить, что частота микрометастазирования в костный мозг при IA—C — PA стадиях колебалась в пределах 20—30%, что сопоставимо с числом рецидивов, развившихся после лечения так называемых ранних стадий заболевания (рис. 2).

Эти микродиссеминаты, как правило, находятся в фазе G₀, т. е. в «дремлющем» состоянии, но, даже будучи в неактивном состоянии, спустя годы могут стать источником рецидива заболевания. На данном этапе биологическое значение микрометастазирования в костный мозг при злокачественных опухолях яичников не совсем понятно. Одной из причин ускользания этих клеток от иммунного надзора может быть низкая экспрессия ими молекул HLA I типа, препятствующая их распознаванию и элиминации T-клеточным звеном иммунитета. Вероятно, совокупность этих и многих других факторов обеспечивает данным клеткам благоприятные условия для персистенции в костном мозге. Факторы, обуславливающие переход в активную пролиферацию, до сих пор остаются неизвестными, хотя воспаление любого генеза вполне может служить инициатором процесса.

В клинической практике статистически подтверждена корреляционная связь между наличием микрометастазов в костном мозге и развитием рецидивов. W. Janni et al. [9] при проведении циторедуктивной операции у 96 больных местно-распространенным РЯ выполняли трепанобиопсию костного мозга. В полученном биоптате с помощью моноклональных антител к цитокератинам определяли наличие опухолевых клеток. У 29 (30%) из 96 больных результаты оказались положительными. Наличие опухолевых клеток не зависело от гистологического строения опухоли, присутствия асцита и метастазов в ЛУ, но чаще наблюдалось при низкой степени дифференцировки. Поражение микрометастазами костного мозга увеличивало риск смерти от опухоли яичников в 24 раза. Это исследование опровергает представление о том, что РЯ прогрессирует преимущественно в пределах брюшной полости. Уже на самых ранних стадиях обнаруживается диссеминация процесса с поражением костного мозга [10]. Применение иммуногистохимических методик, несомненно, будет способствовать повышению эффективности диагностики, позволит выявить метастатическое поражение тканей, которое не определяется рутинными методами, а также прояснит некоторые вопросы происхождения

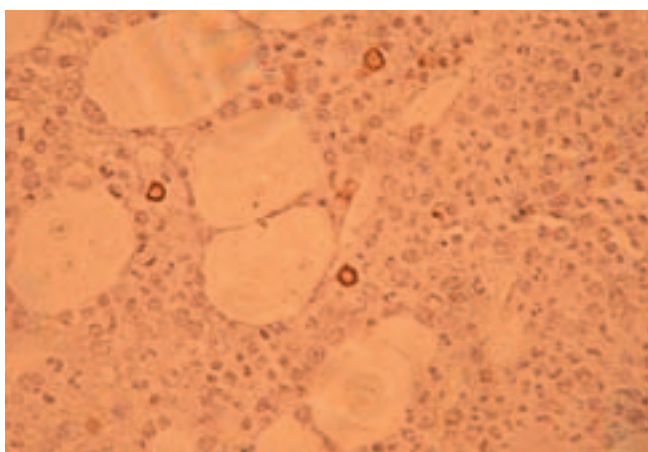


Рис. 2. Микрометастазы РЯ в костный мозг

опухолей. Можно только догадываться, каково влияние обнаруживаемых микрометастазов на опухолевый процесс в целом, но сам факт имеет большое значение.

На сегодняшний день пока точно не установлено, почему у опухолей существуют излюбленные локализации для метастазирования, а некоторые факторы роста опухоли способствуют созданию благоприятных условий именно в местах («нишах») образования будущих микрометастазов в костном мозге [11]. Более того, в недавних исследованиях неожиданно было выявлено, что опухолевая трансформация эпителиальной клетки — явление вторичное, а первичные индуцирующие канцерогенез изменения возникают в ее окружении [12]. Многие неудачи в излечении онкологических заболеваний связаны с тем, что после проведенного лечения и применения даже массивной химиотерапии (ХТ) микрометастазы остаются вполне жизнеспособными, в результате чего возникают рецидивы заболевания. Все перечисленное выше очень напоминает поведение так называемых стволовых опухолевых клеток. Миграция, специфический «хоуминг» (инстинкт дома), кроветворные «ниши», пластичность стволовых клеток играют большую роль в этиопатогенезе опухолевого роста. Это сравнительно новое направление науки ставит под сомнение многое из того, что мы знаем о биологии развития вообще, так как детерминация клеток (процесс необратимой дифференцировки клеток в эмбриогенезе) оказывается обратимой и возможна де-транс-дифференцировка стволовых клеток, разрешающая несвойственные им дифференцировки не только в пределах тканей одного зародышевого листка, но даже и в ткани других зародышевых листков. С учетом изложенного выше — как тут не вспомнить Вирхова и Конгейма?

В связи с этим возникает целый ряд вопросов, которые при их разрешении могут заставить онкологов пересмотреть ныне существующие позиции и коренным образом изменить наши взгляды на тактику ведения больных РЯ.

Возвращаясь к теме ранних стадий РЯ, необходимо отметить, что истинно IA стадия встречается намного реже, чем принято считать. Наиболее реальная частота встречаемости IA стадии, вероятно, не должна превышать 3–5%. Таким образом, при РЯ существуют всего 2 стадии заболевания — истинно первая, при которой процесс ограничен только яичником, и диссеминированные, когда он приобрел уже системный характер. Объективным подтверждением этого служат данные о частоте развития рецидивов при клинически IA стадии заболевания: 10% — при муцинозном раке, 16% — при эндометриоидном, 21% — при серозном, 50% — при недифференцированном и 53% — при мезонефроидном.

Однако если при запущенных формах заболевания установить диагноз РЯ не так уж и сложно, то диагностировать самые ранние стадии весьма проблематично. При использовании ультразвуковой (УЗТ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографии с той или иной степенью можно лишь заподозрить наличие злокачественной опухоли яичника. Метод радиоиммуновизуализации интересен и перспективен со многих точек зрения, но тоже имеет ряд ограничений. Т акже не существует точных и специфических маркеров, позволяющих определить появление первых очагов малигнизации опухоли. Рутинный метод определения СА-125, к сожалению, малоинформативен при ранних стадиях заболевания, тем более что этот маркер бывает ложноположительным и при других, даже неонкологических патологиях. Определение маркера HE4 позволяет несколько повысить качество диагностики. В связи с этим только инвазивные методы диагностики (лапаротомия, лапароскопия) позволяют подтвердить или опровергнуть диагноз РЯ. В данный момент ни одна скрининговая программа не продемонстрировала свою значимость. Все известные скрининговые программы были основаны на использовании маркера СА-125 и трансвагинального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) малого таза по отдельности или их комбинации. Ни исследование PLCO, включавшее 78 237 здоровых женщин, ни скрининговая программа Соединенного Королевства, в которой приняли участие 638 женщин, не показали преимущества широкого использования маркера СА-125 и ТРУЗИ в общей популяции пациенток [13]. В то же время в целях большего понимания биологии опухолевой клетки (эпителиальные опухоли яичников принято разделять на 2 типа в зависимости от пути канцерогенеза) для опухолей, развивающихся по 1-му типу, скрининговые программы с вагинальным ультразвуковым исследованием (УЗИ) имеют важное значение, поскольку данные опухоли характеризуются медленным ростом, и рост этот — в основном за счет увеличения размера, а не за счет метастазирования. Однако по 1-му типу развивается только

25% всех опухолей яичников, поэтому применение данных методов в больших скрининговых программах является неоправданным. Опухоли, развивающиеся по 2-му типу, характеризуются маленькими размерами, но быстрым ростом и метастазированием, в связи с чем скрининговые программы с включением определения СА-125 и УЗИ неэффективны и не могут распознать заболевание на ранних этапах, тем более что эти опухоли развиваются из фаллопиевых труб, брюшины, а яичники вовлечены вторично. Вероятно, для выявления заболеваний, развивающихся по 2-му типу, нужно как можно раньше определять биомаркеры, которые предсказывают развитие РЯ. В связи с тем что в генезе опухолей 2-го типа в большом проценте случаев встречается мутация гена *TP53*, раннее определение данной патологии в крови и будет являться ранней диагностикой рака. Наиболее изучены и в настоящее время уже включены в скрининговые программы мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* в семьях с отягощенным анамнезом. В случае обнаружения данной патологии предлагается выполнение дву сторонней сальпингоооариэктомии, при которой показано снижение на 85–90% риска развития РЯ. Существует мнение, что достаточно удаления маточных труб, поскольку при наличии данных мутаций доказано развитие серозной аденокарциномы низкой степени дифференцировки из фибр фаллопиевых труб. В данный момент проводятся исследования с включением комбинации маркеров СА-125 и HE4 для выявления опухолей яичников у женщин. За неимением лучшего сегодня абсолютно резонными представляются рекомендации группы Society of Gynecologic Oncology, в соответствии с которыми диагностическая лапароскопия назначается только пациенткам в менопаузе с увеличенными яичниками при повышении у них уровня маркера СА-125 > 35 ЕД/мл, а в репродуктивном возрасте — > 200 ЕД/мл. Эта тактика позволяет диагностировать РЯ почти в 30% случаев.

Особо важная роль в улучшении результатов лечения больных РЯ ранних стадий принадлежит адекватному стадированию, способствующему правильному лечению пациенток. Адекватное стадирование подразумевает ревизию всей брюшной полости, биопсию брюшины латеральных каналов, диафрагмы, малого таза, подвздошных и парааортальных ЛУ, исследование асцитической жидкости (смывы). В понятие неадекватного стадирования входят ревизия и пальпация органов малого таза, биопсия подозрительных участков, исследование асцитической жидкости (смывы). В одном из исследований, в которое были включены 326 больных РЯ I–IIA стадий, рецидивы возникли у 102 (31,3%) пациенток [14]. При этом в адекватно стадированной группе, состоявшей из 208 больных, рецидивы были зарегистрированы у 41 (19,7%) пациентки. В группе же с неадекватным стадированием, включавшей 118 больных, раз-

витие рецидивов имело место в 61 (51,7%) случае, что почти в 2,5 раза больше. Также были выявлены достоверные различия при сравнении уровней общей выживаемости (ОВ). Показатели 5- и 10-летней ОВ у адекватно стадированных пациенток составили $85,8 \pm 2,3$ и $72,4 \pm 3,5\%$, а при неадекватном стадировании — $61 \pm 4,9$ и $40,1 \pm 5,6\%$ ($p < 0,05$). Значения 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) у больных с адекватным стадированием были значительно выше — $81,9 \pm 2,1$ и $71,3 \pm 3,8\%$, чем таковые при неадекватном стадировании — $48,3 \pm 5,2$ и $37 \pm 5,5\%$ ($p < 0,05$). Эффективность лечения РЯ и прогноз заболевания во многом определяются клинико-морфологическими параметрами опухоли или так называемыми факторами прогноза. По данным большинства исследователей, самыми значимыми независимыми факторами прогноза длительной БРВ при РЯ ранних стадий являются стадия заболевания, гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, состояние капсулы опухоли, сращение с окружающими тканями, возраст больной, плоидность ДНК, митотический индекс, а также целый ряд молекулярно-генетических параметров (*p53*, *p16*, *pRB*, *Her-2/neu*, *p21*, *BAX*, *P gp*, *MRP*, *GST* и др.). При изучении выживаемости в группе пациенток с адекватным стадированием наиболее высокие показатели 5- и 10-летней БРВ были отмечены при муцинозной аденокарциноме — $95,8 \pm 2,8$ и $90,5 \pm 3,6$, эндометриодных опухолях — $86 \pm 3,2$ и $80,6 \pm 3,8$, смешанной аденокарциноме — $81,8 \pm 4,4$ и $54,6 \pm 5,3$ и серозных опухолях — $79,8 \pm 3,5$ и $69,6 \pm 4,7\%$, а наиболее низкие — при недифференцированном раке — $66,7 \pm 6,2$ и $66,7 \pm 6,2$ и светлоклеточных опухолях — $57 \pm 5,1$ и $47,5 \pm 6,2\%$ соответственно ($p < 0,05$). Единого мнения относительно роли ЛАЭ и ее объема до сих пор нет, каждая клиника придерживается своей тактики. Некоторые авторы рекомендуют на первом этапе проводить селективную, а в случае получения отрицательного результата (при срочном гистологическом исследовании) — тотальную ЛАЭ [15]. По данным В. Benedetti-Panici et al. [16], выполнение систематической ЛАЭ привело к увеличению времени до прогрессирования заболевания, но не к повышению общей продолжительности жизни. Другие авторы утверждают, что расширенные операции подобного рода, преследующие в основном диагностическую цель, крайне травматичны, неоправданны и сопряжены с риском развития серьезных осложнений. При анализе 11 известных исследований (1995–2008 гг.), посвященных роли тотальной забрюшинной ЛАЭ (ЗЛАЭ), в котором приняли участие 30 534 пациентки с РЯ, проводилось сравнение выживаемости пациенток с системной ЛАЭ и без нее. В итоге было продемонстрировано преимущество системной ЛАЭ (относительный риск — ОР 0,76; 95% доверительный интервал — ДИ 0,65–0,88) как в группе пациенток с ранними (FIGO I–II) стадиями РЯ (ОР 0,70; 95% ДИ 0,63–0,77 —

Исследования по адьювантному лечению при РЯ

Исследование, год	Число больных	Характеристика пациенток	Схема лечения	Выживаемость
Vergote, 1991	347	I–III стадии без остаточной опухоли	³² P vs цисплатин 75 мг/м ²	Нет различий ни в 5-летней БРВ, ни в ОВ
Chiara, 1994	70	IA–V, G ₃ , любая IC, II	Полная абдоминальная ЛТ vs цисплатин 50 мг/м ² + циклофосфан 600 мг/м ² × 6 циклов	5-летняя ОВ — 53 % vs 71 %, 5-летняя БРВ — 50 % vs 74 %; только 67 % больных удалось провести ЛТ в полном объеме
Bolis, 1995	83	IA–V, G ₂₋₃	Наблюдение vs цисплатин 50 мг/м ² × 6 циклов	5-летняя БРВ — 65 % vs 83 %, 5-летняя ОВ — 82 % vs 88 %
Bolis, 1995	152	IC	³² P vs цисплатин 50 мг/м ² × 6 циклов	5-летняя БРВ — 65 % vs 85 %, 5-летняя ОВ — 79 % vs 81 %
Trope, 2000	162	I, G ₂₋₃ или G ₁ с анеуплоидией / светлоклеточный гистотип	Наблюдение vs карбоплатин AUC 7 × 6 циклов	5-летняя БРВ — 80 % vs 85 %, 5-летняя ОВ — 70 % vs 71 % (p = NS)
Young, 2003	251	IA–V, G ₃ или светлоклеточный гистотип IC, II	³² P vs цисплатин 50 мг/м ² /циклофосфамид 600 мг/м ² × 6 циклов	10-летняя БРВ — 65 % vs 72 %, 10-летняя ОВ — ОР ХТ 0,83 (p = NS)
ICON1, 2003	477	IA, IC, G ₁₋₃	Наблюдение vs платиносодержащая терапия	10-летняя БРВ — 60 % vs 70 %, 5-летняя ОВ — 70 % vs 79 % (p = 0,03)
ACTION, 2003	448	IA–V, G ₂₋₃ , все IC, ПА и светлоклеточный гистотип	Наблюдение vs платиносодержащая терапия	10-летняя БРВ — 71 % vs 77 %, 10-летняя ОВ — 72 % vs 76 %
GOG 157	427	IA–V, G ₃ или светлоклеточный гистотип, все IC, II	Карбоплатин AUC 6 / паклитаксел 175 мг/м ² × 3 цикла vs 6 циклов	ОР БРВ 0,761 (p = NS), 5 летняя ОВ — нет различий
GOG		IA–V, G ₃ или светлоклеточный гистотип, IC, II	Карбоплатин/ паклитаксел × 3 цикла, далее наблюдение vs карбоплатин/паклитаксел/карбоплатин × 3 цикла, далее еженедельно паклитаксел × 26	Результаты ожидаются

Примечание. Vs — против, ЛТ — лучевая терапия, NS — различия незначительны.

3 исследования), так и у больных с распространенными (FIGO III–IV) стадиями заболевания (ОР 0,91, 95% ДИ 0,85–0,96 — 5 исследований). Эти результаты были подтверждены и в исследовании 250 пациенток с I–III стадиями РЯ. Поражение забрюшинных ЛУ при выполнении системной ЛАЭ у больных с рТIA-стадией наблюдалось в 8 %, с рТIV — в 56 %, а с рТIC — в 20 % случаев [15]. Пятилетняя выживаемость пациенток с рТIV-стадией, которым была выполнена системная ЛАЭ, составила 93 % по сравнению с 81 % — у больных без данного объема вмешательства (p = 0,0064), с рТIA-стадией — 97 и 96 %, с рТIC — 85 и 45 % соответственно (p = 0,0029). Данные этих исследований свидетельствуют о пользе проведения обязательной системной ЛАЭ, начиная уже с ТIC стадии РЯ.

В 2010 г. был опубликован метаанализ исследований по влиянию ЗЛАЭ на отдаленные результаты лечения пациенток, страдающих РЯ. Проанализированы

9 исследований (2 рандомизированных и 7 — наблюдения) с участием 21 919 больных РЯ, которым либо в обязательном порядке выполняли системную ЗЛАЭ, либо проводили ЗЛАЭ несистемно. У пациенток с обязательным включением ЗЛАЭ в план оперативного вмешательства результаты выживаемости были лучше (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,68–0,76), как при ранних стадиях, так при распространенных. Однако в 2 рандомизированных исследованиях и 5 исследованиях наблюдения, за исключением 2 эпидемиологических, статистически достоверной разницы в выживаемости при выполнении системной ЛАЭ и несистемным ее проведением не зарегистрировано (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,7–1,07). В ходе анализа результатов этих исследований в зависимости от стадии РЯ продемонстрировано отсутствие достоверности только при ранних стадиях заболевания. При выполнении системной ЛАЭ в обязательном порядке отмечено статистически достоверное улучшение

ние показателей выживаемости при стадиях заболевания III–IV. Данный факт может быть объяснен тем, что при ранних стадиях РЯ метастазы в забрюшинные ЛУ были обнаружены морфологически только в 22 % случаев по сравнению с 70% — при распространенных стадиях заболевания. Таким образом, возникает вопрос: может быть, ЛАЭ в обязательном порядке целесообразно выполнять только при подтверждении метастазов в забрюшинные ЛУ? В связи с этим группой AGO проводится проспективное рандомизированное мультицентровое исследование (AGO-OVAR 03) по оценке эффективности осуществления тазовой парааортальной ЛАЭ в обязательном порядке у больных со II–IV стадиями заболевания при отсутствии у них клинических признаков наличия метастазов в забрюшинные ЛУ [17].

Безусловно, выживаемость пациенток в значительной степени зависит от специализации клиники, подготовки и профессионализма медицинских кадров. Лучшие результаты получены в тех клиниках, где стадирование процесса и послеоперационное лечение были максимально адекватными и где к лечению каждой пациентки подходили строго индивидуально, с учетом всех возможных прогностических факторов. Однако в большинстве случаев, по признанию самих европейских и американских онкогинекологов, рекомендуемое адекватное стадирование не выполняется в полной мере. По данным Американского общества онкологов (2007), правильное стадирование выполнялось онкогинекологами в 94%, гинекологами — в 52%, а хирургами общего профиля — в 35 % наблюдений. Следовательно, для улучшения результатов лечения РЯ ранних стадий нужно в первую очередь стремиться к максимально адекватному стадированию, что возможно преимущественно в специализированных учреждениях. Необходимость проведения хирургического стадирования онкогинекологами подтверждает обзор 14 исследований, включавших 19 043 пациенток. Анализ показал, что в результате операции, выполненной квалифицированным онкогинекологом, были достигнуты более высокий уровень комплексного хирургического подхода и стадирования по FIGO (4 из 4 исследований), более высокая частота оптимальной циторедукции при III–IV стадиях заболевания (4 из 6), более высокое качество ХТ (2 из 2), а также более высокие показатели выживаемости (5 из 9 исследований) [18].

Отсутствует единодушие и в вопросах проведения адъювантной ХТ пациенткам с ранними стадиями РЯ, что вполне объяснимо. Абсолютно четких градаций агрессивности опухоли в настоящее время нет и трудно их представить. Каждая опухоль настолько индивидуальна, гетерогенна и полиморфна, что даже с учетом всех известных факторов точно спрогнозировать течение заболевания практически невозможно. Последнее вынуждает применять такие далеко не этио-

патогенетические методы лечения, как ХТ, в надежде повысить уровень выживаемости больных. Тем не менее следует отметить, что после адекватного определения стадии пациенткам с низкой степенью дифференцировки опухоли, а также с IC и более поздними стадиями заболевания обычно проводят адъювантную ХТ на основе производных платины.

Проведен ряд исследований по изучению целесообразности использования адъювантной ХТ после оперативного лечения при ранних стадиях РЯ (см. таблицу). В исследовании GICOG изучали эффективность применения адъювантной ХТ цисплатином в сравнении с группой наблюдения — 83 пациентки с IA, IB (G₂ и G₃) [19, 20]. Статистически достоверные результаты в пользу адъювантного лечения были получены в отношении БРВ, однако различий в показателях ОВ не зафиксировано. В другое исследование (NOCOVA) были включены 162 больные с I стадией. Опухоли характеризовались как G с анеуплоидией, G₂₋₃ светлоклеточного гистотипа. В группе с адъювантным лечением использовали карбоплатин [21]. В этом исследовании различий в показателях как БРВ, так и ОВ не выявлено. Однако в связи с небольшим числом обследованных пациенток точность стадирования — под вопросом.

В 2003 г. были завершены 2 рандомизированных исследования — ACTION ($n = 448$) и ICON1 ($n = 477$). На 2009 г. прослежена уже 10-летняя выживаемость. В исследовании ACTION проводили 4 цикла моно- или комбинированных платиносодержащих режимов (цисплатин — 75 мг/м² или карбоплатин — 350 мг/м², цисплатин — 60 мг/м² + циклофосфамид — 600 мг/м²), а в группе наблюдения эту ХТ пациентки получали при рецидивах. В исследовании ICON1 использовали ХТ по схеме CAP: циклофосфамид — 500 мг/м² + доксорубин — 50 мг/м² + цисплатин — 50 мг/м² или карбоплатин AUC 6 — 7,5 в монорежиме до 6 циклов, допускалось также применение других платиносодержащих режимов. В исследовании ICON1 входили в основном пациентки со стадиями РЯ IA и IC и со всеми G, а в исследовании ACTION — с IA, IB G₂₋₃ и II, G₂₋₃.

В исследовании ICON1 число больных с низким, средним и высоким риском развития рецидива было равным, а в исследовании ACTION преобладали пациентки со средним и высоким риском возникновения рецидива.

Пятилетняя ОВ в группе адъювантного лечения двух объединенных исследований составила 82 %, в группе наблюдения — 74 % (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,51–0,92; $p < 0,018$). Показатели 5-летней БРВ также были выше в группе адъювантной терапии — 76%, чем в группе наблюдения — 65 % ($p < 0,001$). Преимущество адъювантной ХТ было отмечено во всех подгруппах больных (по возрасту, стадиям, гистотипам, кле-

точной дифференцировке). Анализ хирургического стадирования проводился только в исследовании ACTION. В группе пациенток, которым было выполнено оптимальное стадирование (ревизия и пальпация брюшной полости, биопсия всех подозрительных на метастазы очагов, цитологическое исследование париетальной жидкости, оментэктомия на уровне поперечно-ободочной кишки, слепая биопсия правой половины диафрагмы, брюшины, правого и левого боковых флангов брюшной полости, малого таза, биопсия подвздошных и парааортальных ЛУ), различий в показателях ОВ и БРВ с/без адъювантного лечения не зарегистрировано, тогда как в группе неоптимального стадирования (ревизия и пальпация таза, биопсия всех подозрительных на метастазы очагов) различия были статистически достоверны в пользу адъювантного лечения. Вероятно, это связано с воздействием ХТ на микрометастазы, наличие которых возможно при неоптимальном стадировании. При оценке 10-летней БРВ в исследовании ICON 1 различия в показателях выживаемости составили 10% (70% — в группе адъювантного лечения и 60% — в группе больных без лечения). У пациенток с низким и средним риском развития рецидива разница в выживаемости была несущественной (ОР 0,84; 95% ДИ 0,49–1,43). В исследовании ACTION различия в показателях 10-летней ОВ составили 4% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,47–1,11; 72% — в группе наблюдения и 76% — в группе с адъювантной ХТ), 10-летней БРВ — 6% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,46–1,08; 71 и 77% соответственно). Разница в показателях 10-летней БРВ в группе больных со средним риском развития рецидива составила 21% (ОР 0,29; 95% ДИ 0,08–1,06; 75% — в группе наблюдения и 96% — в группе с ХТ), а в группе пациенток с высоким риском развития рецидива — всего 1% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,51–1,29; 70% — в группе наблюдения и 69% — в группе с адъювантной ХТ) [19].

Таким образом, по результатам представленных выше исследований можно заключить, что проведение адъювантной ХТ способствует улучшению отдаленных результатов лечения у пациенток с I стадией РЯ в группах со средним и высоким риском развития рецидива. У больных со стадией IA и степенью дифференцировки опухоли G1 (низкий риск) лечение может ограничиваться хирургическим вмешательством.

В исследовании GOG 157 изучали эффективность использования в адъювантном режиме 3 и 6 курсов ХТ паклитакселом в дозе 175 мг/м² в виде 3-часовой инфузии в комбинации с карбоплатином АUC 6–7,5 у 427 больных с IC–II стадиями с любой степенью дифференцировки и с IA–В стадией с высоким риском рецидивирования. Пятилетняя БРВ в группе с 6 курсами ХТ составила 83%, а с 3 курсами — 81% (ОР 1,02; 95% ДИ 0,66–1,57; $p = 0,94$), как при I, так и при II стадии заболевания [20]. Таким образом, увеличение

числа курсов адъювантной ХТ с 3 до 6 не сопровождалось улучшением отдаленных результатов в этом исследовании.

Согласно последним рекомендациям ESMO, в адъювантном режиме наиболее эффективными схемами лечения эпителиальных опухолей яичников являются следующие:

- монотерапия карбоплатином (AUC 5–6) — 4–6 курсов с интервалом 3 нед;
- комбинация карбоплатина (AUC 5–6 или цисплатин в дозе 50–100 мг/м²) с паклитакселом — 135–175 мг/м² (или циклофосфамидом в дозе 600–1000 мг/м²) — 4–6 курсов с интервалом 3 нед (в зависимости от прогностических факторов).

В настоящее время все еще остаются разногласия, касающиеся лечения I стадии РЯ, особенно при умеренной степени дифференцировки опухоли. В исследованиях установлена статистически достоверная корреляция БРВ в зависимости от числа проведенных курсов ХТ в группе пациенток при неадекватном стадировании. Показатели 5- и 10-летней БРВ были достоверно выше при проведении 5–6 курсов ХТ ($61,8 \pm 8,8$ и $55,6 \pm 9,9\%$) по сравнению с таковыми в группе больных, получавших 1–2 ($45,9 \pm 13,2$ и $36,7 \pm 12,5\%$) и 3–4 ($41,2 \pm 6,9$ и $24,4 \pm 6,5\%$) курса ХТ соответственно ($p < 0,05$). В случае если при адекватном стадировании у становлена IA стадия процесса (прогностически благоприятный вариант опухоли), ХТ можно не проводить, но с условием тщательного наблюдения за больной в течение длительного времени. Факты возникновения рецидивов заболевания в более отдаленные сроки (спустя 10 лет у 7,3% больных) свидетельствуют о необходимости практически постоянного наблюдения за больными РЯ ранних стадий [14].

Необходимо отметить, что во всех известных исследованиях по адъювантному лечению режимы ХТ были различными. При изучении применения таксансодержащей ХТ в адъювантном режиме были проанализированы результаты лечения 113 пациенток с ранними стадиями заболевания, получавших в качестве адъювантной ХТ комбинацию паклитаксела — 175 мг/м² с карбоплатином АUC 6–7,5 мг/м² — от 4 до 6 курсов лечения. Пятилетняя выживаемость больных составила 79%, риск рецидивирования — 21%, что лучше результатов лечения цисплатином и циклофосфаном, полученных в предшествующих исследованиях (5-летняя выживаемость — 67%), но сравнимо с данными 5-летней выживаемости (76%) и риском рецидивирования (24%) в исследованиях ICON1 и EORTC-ACTION, где были использованы различные платиносодержащие режимы ХТ. В данном исследовании риск развития рецидива и 5-летняя выживаемость у пациенток со светлоклеточной аденокарциномой, которым проводили терапию с добавлением паклитаксела, составили 13 и 87% соответственно, что намного лучше по сравнению

с данными показателями у больных, получавших платиносодержащую ХТ без паклитаксела (38 и 61% соответственно). Риск рецидивирования у пациенток с низким риском (IA–B, G₁₋₂), получавших паклитаксел, составил 21% по сравнению с 29% ($p = 0,404$) у больных с высоким риском (IA–B, G₃, IC и II стадии). В исследовании GOG 157, где проводили 3 или 6 курсов ХТ паклитакселем в дозе 175 мг/м² в комбинации с карбоплатином AUC 6–7,5, риск развития рецидива у пациенток, получавших 3 курса, составил 25%, а у больных с 6 курсами — 20%. У пациенток с высоким риском рецидивирования (IC стадия и наличие клеток в смывах с брюшины) в группе с 3 курсами ХТ риск развития рецидива составил 66,7% по сравнению с 16,7% у больных, получивших 6 курсов ХТ. Таким образом, больным как с высоким, так и с низким риском рецидивирования следует назначать 6 курсов ХТ паклитакселем и карбоплатином в адъювантном режиме.

В другом ретроспективном исследовании изменений в показателях 5-летней выживаемости в связи

с добавлением паклитаксела к препаратам платины в адъювантном режиме не отмечено (в обеих группах она составила 76%). Авторы предполагают, что приблизительно 15–30% пациенток с ранними стадиями во всех исследованиях являются резистентными к ХТ, поэтому искать группу высокого риска следует не в стадии заболевания, а в молекулярных и генетических характеристиках опухоли [19, 20].

С учетом того что необходимое стадирование проводится, к сожалению, крайне редко, а больных с истинно IA стадией — значительно меньше (не более 3–5%), с нашей точки зрения, всем пациенткам с ранними стадиями заболевания и неадекватным стадированием необходимо назначение 6 полноценных курсов ХТ.

В заключение хотелось бы отметить, что современные методы диагностики, и особенно лечения РЯ, достигли своих пределов. В связи с этим дальнейшие клинико-экспериментальные и фундаментальные исследования должны быть посвящены поиску принципиально новых направлений в терапии данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008;19(2 Прил 1).
2. Карселадзе А.И. Морфология эпителиальных опухолей яичников. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1989.
3. Kindelberger D.W, Lee Y., Miron A. et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 2007;31:161–9.
4. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. Л., 1961.
5. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Полторанина В.С. и др. Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики. ОЖРС 2011;(1):63–9.
6. Cliby W.A., Aletty G.D. et al. Is it justified to classify patients to stage IIIc epithelial ovarian cancer based on nodal involvement only? Gynecol Oncol 2006;12(103):797–801.
7. Piver M.S., Marchetti D.L. Potential for cure in ovarian cancer. Comp Ther 1986; 12:13–20.
8. Faber A.N., Rose P.G. Роль хирургии в лечении рака яичников. J Clin Oncol 2007;1(4):331–41.
9. Janni W. et al. Persistence of disseminated tumor cells in the bone marrow of breast cancer patients predicts increased risk for relapse — a European pooled analysis. Düsseldorf: Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität.
10. Braun S et al. Occult tumor cells in bone marrow of patients with locoregionally restricted ovarian cancer predict early distant metastatic relapse. J Clin Oncol 2001;19(2):368–75.
11. Kaplan R.N., Riba R.D., Zacharoulis S. et al. VEGFR1 — positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. Nature 2005;8(438):820–7.
12. Maffini M.V., Soto A.M., Callabro J.M. et al. The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. J Cell Sci 2004;117:1495–502.
13. Buys S.S., Partridge E., Black A. et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality in the prostate, lung, colorectal, ovarian cancer randomized screening trial. ASCO, 2011; abstr 5001.
14. Тамаева З.Э. Рецидивы рака яичника I–IIA стадии. Факторы прогноза, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
15. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии. Под ред. С.А. Тюляндина, Н.И. Переводчиковой, Д.А. Носова. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2007; с. 331–41.
16. Benedetti-Panici B., Maggioni A., Hacker N. et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:560–6.
17. Kim H., Ju W. et al. The efficacy of systemic lymphadenectomy for overall survival in epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis by KOGYMAG. J Clin Oncol 2009;27; abstr 16509.
18. Hoskins W.J., McGuire W.P., Brady M.F. et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1994;170(4):974–80.
19. Skirnisdottir I., Sorbe B. et al. Survival and prognostic factors in early-stage epithelial ovarian cancer treated with taxane-based adjuvant chemotherapy. Intern J Gynecol Cancer 2007.
20. Barrum-Gamez J. et al. Is there a high-risk subgroup of stage 1 of epithelial ovarian carcinoma that is most likely to benefit from 6 versus 3 cycles of adjuvant chemotherapy? Intern J Gynecol Cancer 2010;20(7).
21. Winter-Roach B., Hooper L., Kitchener H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage (epithelial) ovarian cancer. Intern J Gynecol Cancer 2003; 13(4):395–404.

Иммунный ответ организма при индукции и прогрессии рака шейки матки — ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

О.В. Курмышкина¹, Т.О. Волкова¹, П.И. Ковчур¹, И.Е. Бахлаев¹, Н.Н. Немова^{1,2}

¹Петрозаводский государственный университет;

²Институт биологии КарНЦ РАН, Петрозаводск, Карелия

Контакты: Ольга Вадимовна Курмышкина studioza@mail.ru

Вирус папилломы человека (ВПЧ), являющийся главной причиной заболевания раком шейки матки (РШМ), обладает иммуногенными свойствами, т. е. способностью активировать реакции противовирусного иммунитета, как адаптивного ВПЧ-специфического, так и врожденного. По этой причине, несмотря на многочисленные механизмы, выработанные ВПЧ для ускользания от реакций иммунитета, в большинстве случаев организм человека способен элиминировать инфекцию. В то же время развитие РШМ является результатом комплексного действия многих факторов различной природы, среди которых первостепенная роль принадлежит факторам, нарушающим нормальное протекание иммунного ответа.

В настоящем обзоре описаны основные факторы и механизмы, способствующие, с одной стороны, установлению персистирующей ВПЧ-инфекции и прогрессии дисплазии в рак, а с другой — позволяющие опухолевым клеткам РШМ противостоять иммунным реакциям организма. Иммунные нарушения, индуцируемые вирусом и/или опухолевыми клетками, рассматриваются как на местном, так и на системном уровнях. Особое внимание уделяется молекулярным механизмам изменений популяционного состава и функциональной активности лейкоцитов, цитокинового профиля клеток, формирования супрессорного микроокружения опухоли.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, иммуносупрессия, толерантность, цитотоксические Т-клетки, Т-хелперы, регуляторные Т-клетки

The body's immune response in the induction and progression of cancer of the cervix uteri: possible mechanisms

O.V. Kurmyshkina¹, T.O. Volkova¹, P.I. Kovchur¹, I.E. Bakhlayev¹, N.N. Nemova^{1,2}

¹Petrozavodsk State University;

²Institute of Biology, Karelian Research Center, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Karelia

Human papillomavirus (HPV) that is a main cause of cancer of the cervix uteri (CCU) has immunogenic properties, i.e. an ability to activate antiviral immunity responses as adaptive HPV-specific and innate ones. For this reason, despite multiple mechanisms generated by HPV to avoid immunity responses, the human body can eliminate the infection in most cases. At the same time, CCU results from the combined influence of many factors of different nature, among which the factors that impair the normal course of an immune response are of vital importance.

This review describes the major factors and mechanisms, which promote the establishment of persistent HPV infection and the progression of dysplasia to cancer, on the one hand, and allow the tumor cells in CCU to restrict the body's immune reactions, on the other. Immune disorders induced by the virus and/or tumor cells are considered at both local and systemic levels. Particular emphasis is placed on the molecular mechanisms that can change the population composition and functional activity of leukocytes and the cytokine profile of cells and can form the tumor suppressor microenvironment.

Key words: human papillomavirus, cancer of the cervix uteri, immunosuppression, tolerance, cytotoxic T cells, helper T cells, regulatory T cells

Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения [1], рак шейки матки (РШМ) — второе по встречаемости онкологическое заболевание среди женщин. Особенность данного типа рака состоит в том, что его главным этиологическим фактором является инфицирование клеток базального слоя эпителия шейки матки вирусом папилломы человека (ВПЧ). Интеграция вирусного генома в геном кератиноцитов приводит к нарушению баланса между процессами пролиферации и дифференцировки и индуцирует злокачественную трансформацию

клеток. Однако при попадании в организм человека ВПЧ, как и любой другой вирус, становится мишенью специфического противовирусного иммунитета. Эффективность функционирования естественных механизмов противовирусной защиты подтверждается клиническими данными, согласно которым большая часть нарушений, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией, подвергается спонтанной регрессии [2].

Ряд исследований указывает на существование связи между вероятностью развития РШМ и состоянием иммунной системы пациентки. Сегодня эта про-

блема активно изучается с различных сторон. Кроме «внешних» факторов, в целом ослабляющих иммунные реакции, обнаруживаются новые молекулярно-генетические факторы, обуславливающие предрасположенность организма человека к развитию РШМ. Также становятся известны новые механизмы, используемые как вирусом, так и опухолевыми клетками для ускользания от реакций противовирусного/противоопухолевого иммунитета. Тем не менее главная «брешь» в системе иммунной защиты, определяющая вероятность развития РШМ, пока не установлена.

С другой стороны, вирусная природа РШМ, присутствие чужеродных вирусных антигенов на поверхности инфицированных и трансформированных клеток направляют современные исследования на поиск новых, более эффективных методов иммунотерапии данной онкопатологии. Эти методы нацелены на преодоление специфических механизмов маскировки ВПЧ, иммуносупрессии в очаге поражения и иммунологической толерантности к опухолевым клеткам РШМ. Кроме того, определение иммунного статуса пациентки может иметь большое значение в составлении индивидуального прогноза при развитии и прогрессировании заболевания, выборе тактики лечения, дозировки препаратов и т. п. Безусловно, для этого необходимо знать иммунологические маркеры, имеющие прогностическую ценность [3]. Также для внедрения иммунотерапевтических методов должны быть охарактеризованы иммунологические мишени для используемых препаратов.

В настоящем обзоре представлены данные литературы, отражающие современное состояние проблемы взаимодействия ВПЧ и иммунной системы организма человека.

Ингибирующее действие ВПЧ на реакции локального иммунитета

В выявлении ВПЧ-инфекции и иницировании ВПЧ-специфического иммунного ответа ключевую роль играют клетки Лангерганса (КЛ) [4]. Кроме того, сами кератиноциты способствуют осуществлению функций КЛ через секрецию широкого спектра цитокинов и лимфокинов, стимулирующих процессы миграции, активации и созревания КЛ. Тем не менее ВПЧ выработал целый ряд механизмов для уклонения или подавления противовирусного ответа хозяина. Следует отметить, что они в значительной степени отличаются от механизмов, используемых опухолевыми клетками РШМ для ускользания от реакций противоопухолевого иммунитета [5].

Жизненный цикл ВПЧ протекает интраэпителиально по нелинейному пути и не приводит к секреции провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов. Продукция антигенов, их процессинг и презентация ограничены, вирусные белки экспрессируются в малых

количествах и не секретируются в кровь. Более того, синтез высокоиммуногенных капсидных белков происходит исключительно в супрабазальных слоях эпителия, где клетки проходят терминальную стадию дифференцировки и слущиваются, высвобождая зрелые вирусные частицы во внешнюю среду [5]. Таким образом, ВПЧ остается «незамеченным» для системного иммунитета. Помимо этого, ВПЧ способен эффективно подавлять локальные иммунные реакции. ВПЧ-инфицированные кератиноциты перестают секретировать спектр цитокинов и хемоаттрактантов, характерный для нормальных эпителиальных клеток (см. таблицу), в первую очередь фактор некроза опухоли α (ФНО α) — мощный активатор КЛ, и начинают продуцировать интерлейкин-10 (ИЛ-10), подавляющий функционирование КЛ [6]. Предположительно ВПЧ индуцирует эти изменения путем подавления экспрессии генов Toll-подобных рецепторов (TLRs), прежде всего TLR9, участвующего в первичном распознавании вирусной ДНК и активирующего продукцию провоспалительных цитокинов [7]. Также вирус способен ингибировать экспрессию Е-кадгерина в кератиноцитах, использовать его КЛ для миграции в эпителии [8]. В результате в зоне ВПЧ-инфекции значительно снижается численность данной популяции дендритных клеток. Более того, ВПЧ нарушает проведение активационного сигнала в КЛ [9] и тем самым ингибирует экспрессию адгезионных/костимулирующих молекул (CD86, CD50, CD54, CD11a /18, CD58) на поверхности их мембраны [6]. Презентация антигенов КЛ Т-клеткам в отсутствие костимулирующих сигналов может приводить к развитию Т-клеточной толерантности в отношении ВПЧ [6]. Выявлена также молекулярная мимикрия онкопротеинов вируса под некоторые жизненно важные клеточные белки, например белок XPGC, участвующий в репарации повреждений ДНК [5], что, вероятно, вносит дополнительный вклад в формирование толерантности.

В целом можно сделать заключение, что вирус эволюционно выгодно жестко ограничивать репликацию и экспрессию своего генома, чтобы, с одной стороны, оставаться не заметным иммунитету, а с другой — не приводить к гибели организма хозяина.

Переломным моментом в жизненном цикле вируса является интеграция вирусного генома в геном хозяина и вызванная этим сверхпродукция белков Е6 и Е7. Помимо своего онкогенного действия, эти белки обладают многочисленными иммуносупрессорными свойствами и в итоге приводят к тотальному подавлению специфического противовирусного и затем — противоопухолевого иммунитета в очаге патологии. Например, Е6 и Е7 подавляют передачу сигналов по интерферон α - (ИФН α) зависимому пути, ингибируя экспрессию и активность его компонентов (ИФН α , STAT-1, -2, IRF-1, -3, -9, Tyk2 и др.) [5, 10]. Онкопротеин Е7 является репрессором генов МНС I класса,

в результате чего в ВПЧ-позитивных опухолевых клетках нарушены реакции процессинга и презентации вирусных и опухоль-ассоциированных антигенов, что делает невозможным распознавание их цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) [5]. Известно, что опухолевые и/или инфицированные клетки, не имеющие на поверхности МНС I, становятся потенциальными мишенями натуральных киллеров (НК). Однако, как показало исследование T. Garcia-Iglesias et al. [11], экспрессия рецепторов активации на НК-клетках у больных с дисплазией тяжелой степени и РШМ существенно снижена. Молекулярные механизмы подавления цитотоксической активности таких важных эффекторов противоопухолевого иммунитета, как НК-клетки, находятся в процессе изучения. Кроме того, белок E5, обладающий онкогенными свойствами, ингибирует образование комплексов антиген/МНС II класса, подавляя узнавание инфицированных клеток CD4⁺ Т-хелперами [5]. Также было обнаружено, что E5 подавляет экспрессию CD1d-молекулы на поверхности кератиноцитов [12], необходимой для презентации РШМ-ассоциированных гликолипидов [13] особой популяции Т-лимфоцитов — НКТ-клеткам, играющим важную роль в развитии противоопухолевого ответа.

Представленная характеристика молекулярных событий не исчерпывает всех механизмов, используемых ВПЧ для подавления реакций врожденного и ВПЧ-специфического иммунитета инфицированного организма.

Несмотря на то что по мере прогрессии неоплазии в очаге патологии все-таки происходит заметное увеличение количества инфильтрирующих ЦТЛ, НК и макрофагов, предполагают, что эти эффекторные клетки приобретают толерантность и становятся анергичными по причине того, что иммунный ответ долгое время развивается в невоспалительной среде и при нарушении условий презентации вирусных антигенов [14].

Гуморальный ответ на ВПЧ-инфекцию

Согласно современным представлениям, естественные антитела инфицированных пациенток, направленные в основном на белки капсида, не могут рассматриваться в качестве важных и достаточных эффекторов устранения ВПЧ-инфекции и дальнейших нарушений (неоплазии) [15]. Концентрация иммуноглобулина G (IgG) и/или A (IgA) на системном и локальном уровнях не отражает возможности организма элиминировать вирус и не связана с вероятностью спонтанной регрессии дисплазии на ранней стадии заболевания [16, 17]. Это обусловлено тем, что гуморальный ответ развивается относительно медленно (в среднем в течение 8 мес [3]) и только в случае успешной индукции CD4(+)-клеточного ответа. Во многих (до 50 %) случаях инфицирование не приводит к образованию антител [14, 15], что объясняется

особенностями жизненного цикла вируса. Однако оценка уровня антител в плазме крови и в секрете слизистой шейки матки может иметь диагностическое и прогностическое значение при уже развившемся заболевании. Так, у больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) и РШМ в периферической крови могут выявляться заметные концентрации антител против капсидного белка L1, а также против E7 [15, 17]. Кроме того, у таких пациенток были обнаружены определенные нарушения локального гуморального ответа на ВПЧ-инфекцию, в частности уменьшение содержания секреторного S-IgA [18] и снижение уровня IgA, специфичного к белку E7 ВПЧ-16 [19].

Таким образом, определение концентрации ВПЧ-специфических антител может играть вспомогательную роль при мониторинге общего состояния иммунитета пациенток. Параллельно необходимо проводить исследование факторов Т-клеточного иммунитета, которое представляется наиболее информативным для выбора стратегии лечения и прогноза, так как различные субпопуляции Т-лимфоцитов являются центральными участниками процессов как элиминации инфекции и спонтанной регрессии ЦИН, так и развития РШМ.

Роль CD4(+)-/CD8(+)-Т-клеточного иммунитета в борьбе с ВПЧ-инфекцией и РШМ

ВПЧ-специфический CD4(+)-Th1-клеточный ответ, вероятно, играет первостепенную роль в клиренсе ВПЧ. Предположительно именно нарушение CD4(+)-ответа способствует установлению персистирующей ВПЧ-инфекции, а затем и прогрессии дисплазии. При тяжелой степени ЦИН и по мере прогрессии рака наблюдается значительное уменьшение отношения CD4(+)-/CD8(+)-клеток как в очаге патологии [15], так и в периферической крови, в то время как остальные популяции лейкоцитов не претерпевают существенных количественных изменений [20]. Косвенным доказательством главенствующей роли Т-хелперов в защите от ВПЧ-инфекции является высокая частота случаев ЦИН и РШМ у ВИЧ-инфицированных женщин и пациенток с подавленным в результате трансплантации иммунитетом [14, 15]. ВПЧ-специфические CD8(+)-Т-клетки количественно преобладают на всех стадиях заболевания, однако это указывает лишь на наличие длительно персистирующей ВПЧ-инфекции и РШМ, но не на способность к устранению инфекции [21]. Как показали H.J. Bontkes et al. [22], в случае ЦИН I–III степени, несмотря на заметное количество инфильтрирующих CD8(+)-лимфоцитов, лишь незначительная доля этих клеток действительно активирована, чего, по-видимому, недостаточно для индукции процесса естественной регрессии неоплазии.

Тем не менее развитие опухоли, инвазивный рост, усиление экспрессии вирусных онкогенов, взаимодей-

ствии их с профессиональными антиген-презентирующими клетками (АПК) так или иначе индуцирует CD4(+)-иммунитет. Примечательно, что ряд исследователей сообщают о существенном увеличении интенсивности ВПЧ-специфического CD4(+)-ответа в группе пациенток с РШМ по сравнению с данным показателем при ЦИН III степени [21]. Кроме того, по мнению H.J. Bontkes et al. [22], доля активированных ЦТЛ, как правило, выше при инвазивном раке, чем при ЦИН III степени. Эти данные дополняют результаты P.J. de Vos van Steenwijk et al. [23], согласно которым у пациенток с РШМ как в очаге опухоли, так и в регионарных лимфатических узлах присутствуют E6/E7-специфические CD4(+)- и CD8(+)-Т-клетки с широким диапазоном антигенной специфичности, потенциально готовые элиминировать опухолевые клетки.

Большое число исследований посвящено детальному изучению специфичности Т-лимфоцитов у пациенток с персистирующей ВПЧ-инфекцией, ЦИН и РШМ. В частности, были выявлены E2, E6 и E7-ВПЧ-16-специфические ЦТЛ у больных с ВПЧ-инфекцией, тяжелой дисплазией и РШМ; также были обнаружены E6, E7, E2, E5, E4 и L1-ВПЧ-16-специфические CD4(+)-клетки у пациенток с РШМ и у здоровых женщин, справившихся с инфекцией. Однако вопрос о том, какой именно из этих ответов ассоциирован с прогрессией или регрессией заболевания, остается спорным [21, 24].

Несмотря на ряд разночтений, вызванных, по-видимому, особенностями применяемых протоколов экспериментов, фактически все исследователи едины во мнении о том, что Т-клеточные реакции неэффективны в борьбе с прогрессирующим РШМ. Анализ цитокинового профиля указывает на то, что ВПЧ-трансформированные клетки противостоят созданию необходимого провоспалительного микроокружения (см. таблицу), а в отсутствие «правильных» сигналов Т-лимфоциты находятся в функционально неактивном состоянии.

В связи с пониманием первостепенной роли CD4(+)-иммунитета в контроле ВПЧ-инфекции и опухолевого роста сегодня активно исследуются молекулярные механизмы, лежащие в основе его нарушений. Эти нарушения связывают с изменением экспрессии сигналпередающих белков в Т-клетках, в частности с уменьшением уровней TCR- α , CD3- ϵ , Zap-70, p56lck, PK-C, а также с нарушением процесса транслокации в ядро компонентов NF- κ B-сигнального пути (p50, RelA, RelB, c-rel). Перечисленные изменения могут приводить к ингибированию продукции ИЛ-2 и общему подавлению иммунных реакций пациенток с РШМ [25].

Индукция апоптоза Т-лимфоцитов

Общим механизмом ингибирования противоопухолевого иммунитета является способность раковых

клеток индуцировать апоптоз Т-лимфоцитов. Это показано и для клеток РШМ. Как клеточные линии, так и первичные клетки РШМ экспрессируют CD95L (FasL) и при совместном культивировании с ВПЧ-специфическими ЦТЛ вызывают их апоптоз по CD95-зависимому пути [26]. При гистологическом исследовании образцов ткани РШМ популяция апоптотических клеток была представлена в основном лимфоцитами и лишь незначительным количеством самих опухолевых клеток [27]. В отличие от дисплазии и РШМ, где экспрессия FasL обнаруживается во всех слоях эпителия и увеличивается по мере прогрессирования заболевания, в нормальной ткани экспрессия FasL ограничена только базальным слоем и не наблюдается в супрабазальных слоях более дифференцированных клеток. В связи с этим базальный слой эпителия шейки матки можно назвать иммунным «убежищем» для ВПЧ и ВПЧ-трансформированных клеток [27].

Кроме подверженности апоптозу, для лимфоцитов периферической крови ВПЧ(+)-пациенток с РШМ характерна высокая частота хромосомных aberrаций [28], что, возможно, вносит определенный вклад в подавление иммунных противоопухолевых реакций.

Регуляторные Т-лимфоциты при РШМ

Сравнительно недавно было установлено, что в крови ВПЧ(+)-пациенток с ЦИН III степени или РШМ возрастает количество регуляторных Т-клеток с фенотипом CD4(+)/CD25(high)/CTLA4(+)/FoxP3(+) [29]. Эта популяция лимфоцитов обладает иммуносупрессорными свойствами — секретирует ИЛ-10, трансформирующий фактор роста β (ТФР β) и подавляет пролиферацию эффекторных Т-клеток и продукцию ими ИФН γ и ИЛ-2. Как показано в работе S.H. van der Burg et al. [30], Tregs подавляют иммунный ответ не только на опухоль-ассоциированные («собственные»), но и на ВПЧ-специфические антигены. ВПЧ-специфические Tregs также были выявлены в лимфатических узлах больных РШМ и непосредственно в образцах патологической ткани. Высокое содержание регуляторных Т-лимфоцитов в патологической зоне является важным показателем неблагоприятного прогноза [31]. Согласно результатам C. Loddenkemper et al. [32], ВПЧ-ассоциированные нарушения сопровождаются значительно более интенсивной инфильтрацией Tregs, чем меланома, рак легких или рак кишечника. J.W. Molling et al. [33] также была выявлена стойкая взаимосвязь персистирующей ВПЧ-инфекции с увеличением относительного количества регуляторных Т-клеток, однако авторы статьи ставят вопрос о том, является ли повышенное содержание Tregs причиной, обязательным условием прогрессирования неоплазии или только ее следствием.

Высокое содержание регуляторных Т-лимфоцитов в очаге РШМ может быть вызвано не только инфильтрацией естественных Tregs, но и локальной индукцией их дифференцировки из периферических лимфоцитов. В литературе описано несколько подобных механизмов. Один из них связан со способностью клеток РШМ продуцировать ТФР β , который является фактором дифференцировки Tregs [34]. С другой стороны, опухоль-ассоциированные макрофаги, помимо своей ангиогенной активности, секретируют ИЛ-10 и ТФР β , что вызывает дифференцировку регуляторных Т-клеток и развитие опухоли [35, 36]. Наконец, еще один возможный механизм связан с биологией вируса: как было отмечено выше, ВПЧ препятствует созданию провоспалительного микроокружения и активации АПК; в то же время презентация антигенов Т-лимфоцитам незрелыми АПК (в отсутствие коstimулирующих сигналов) приводит к формированию фенотипа Tregs и продукции ИЛ-10 [37]. Тонкие молекулярные механизмы индукции Tregs при ВПЧ-ассоциированных нарушениях являются предметом

активного исследования, так как они определяют эффективность иммунотерапевтических подходов к лечению РШМ [38].

В настоящее время накапливаются данные о генах, полиморфные варианты которых ассоциированы с индивидуальным риском развития РШМ и вероятными характеристиками опухолевого процесса. Как правило, это гены, определяющие функционирование иммунной системы (в первую очередь МНС II класса, а также гены дифференцировочных маркеров лейкоцитов, цитокинов и факторов роста, ферментов с иммунорегуляторной активностью и др.). База данных [39] по генам, вовлеченным в прогрессию ВПЧ-инфекции и канцерогенез, в будущем может помочь не только в решении исследовательских задач, но и в составлении индивидуального прогноза при развитии и прогрессировании заболевания, в подборе комплексной терапии с применением методов гено- и биотерапии РШМ и, как следствие, в повышении безрецидивной и общей выживаемости пациенток.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.who.int/hpvcentre>
2. Castle P.E., Schiffman M., Wheeler C.M. et al. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):18–25.
3. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):16–24.
4. Giannini S.L., Hubert P., Doyen J. et al. Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Int J Cancer* 2002;97:654–9.
5. Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Current Cancer Drug Targets* 2007;7:79–89.
6. Mota F., Rayment N., Chong S. et al. The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV)-related premalignant cervical epithelium. *Clin Exp Immunol* 1999;116(1):33–40.
7. Hasan U.A., Bates E., Takeshita F. et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. *J Immunol* 2007;178(5):3186–97.
8. Laurson J., Khan S., Chung R. et al. Epigenetic repression of E-cadherin by human papillomavirus 16 E7 protein. *Carcinogenesis* 2010;31(5):918–26.
9. Fahey L.M., Raff A.B., Da Silva D.M. et al. A major role for the minor capsid protein of human papillomavirus type 16 in immune escape. *J Immunol* 2009;183(10):6151–6.
10. Nees M., Geoghegan J.M., Hyman T. et al. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF- κ B-responsive genes in cervical keratinocytes. *J Virol* 2001;75(9):4283–96.
11. Garcia-Iglesias T., Del Toro-Arreola A., Albarran-Somoza B. et al. Low NKp30, NKp46 and NKG2D expression and reduced cytotoxic activity on NK cells in cervical cancer and precursor lesions. *BMC Cancer* 2009;9:186.
12. Miura S., Kawana K., Schust D.J. et al. CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: a possible mechanism for immune evasion by HPV. *J Virol* 2010;84(22):11614–23.
13. Moro-Rodríguez E., Álvarez-Fernández E. Losses of expression of the antigens A, Lea and Lex and over-expression of Ley in carcinomas and HG-SIL of the uterine cervix. *Diagn Pathol* 2008;3:38.
14. Stanley M.A. Immune responses to human papilloma viruses. *Indian J Med Res* 2009;130:266–76.
15. Frazer I.H. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship. *Virology* 2009;384:410–14.
16. Matsumoto K., Yasugi T., Oki A. et al. IgG antibodies to HPV16, 52, 58 and 6 L1-capsids and spontaneous regression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer Lett* 2006;231(2):309–13.
17. Mbulawa Z.Z., Williamson A.L., Stewart D. et al. Association of serum and mucosal neutralizing antibodies to human papillomavirus type 16 (HPV-16) with HPV-16 infection and cervical disease. *J Gen Virol* 2008;89(Pt 4):910–4.
18. Bard E., Riethmuller D., Meillet D. et al. High-risk papillomavirus infection is associated with altered antibody responses in genital tract: non-specific responses in HPV infection. *Viral Immunol* 2004;17(3):381–9.
19. Nguyen H.H., Broker T.R., Chow L.T. et al. Immune responses to human papillomavirus in genital tract of women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;96(2):452–61.
20. Das S., Karim S., Datta Ray C. et al. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98(2):143–6.
21. Steele J.C., Mann C.H., Rookes S. et al. T-cell responses to human papillomavirus type 16 among women with different grades of cervical neoplasia. *Br J Cancer* 2005;93:248–59.
22. Bontkes H.J., de Gruijl T.D., Walboomers J.M. et al. Assessment of cytotoxic T-lymphocyte phenotype using the specific markers granzyme B and TIA-1 in cervical neoplastic lesions. *Br J Cancer* 1997;76(10):1353–60.
23. de Vos van Steenwijk P.J., Heusinkveld M., Ramwadhoebe T.H. et al. An unexpectedly large polyclonal repertoire of HPV-specific T cells is poised for action in patients with

- cervical cancer. *Cancer Res* 2010; 70(7):2707–17.
24. Woo Y.L., van den Hende M., Sterling J.C. et al. A prospective study on the natural course of low-grade squamous intraepithelial lesions and the presence of HPV16, E2-, E6- and E7-specific T-cell responses. *Int J Cancer* 2010; 126(1):133–41.
25. Cheriyan V.T., Krishna S.M., Kumar A. et al. Signaling defects and functional impairment in T-cells from cervical cancer patients. *Cancer Biother Radiopharmaceut* 2009; 24(6):667–74.
26. Contreras D.N., Krammer P.H., Potkul R.K. et al. Cervical cancer cells induce apoptosis of cytotoxic T-lymphocytes. *J Immunother* 2000; 23(1):67–74.
27. Ibrahim R., Frederickson H., Parr A. et al. Expression of FasL in squamous cell carcinomas of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia and its role in tumor escape mechanism. *Cancer* 2006; 106(5):1065–77.
28. Alvarez-Rosero R.E., Rodríguez-Argote J., Arboleda-Moreno Y.Y. et al. Chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes of high-risk HPV-infected women with HGSIL. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49(9):688–94.
29. Visser J., Nijman H.W., Hoogenboom B.N. et al. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre)malignant cervical neoplasia. *Clin Exp Immunol* 2007; 150(2):199–209.
30. van der Burg S.H., Piersma S.J., de Jong A. et al. Association of cervical cancer with the presence of CD4+ regulatory T cells specific for human papillomavirus antigens. *PNAS* 2007; 104(29):12087–92.
31. Jordanova E.S., Gorter A., Ayachi O. et al. Human leukocyte antigen class I, MHC class I chain-related molecule A, and CD8+/regulatory T-cell ratio: which variable determines survival of cervical cancer patients? *Clin Cancer Res* 2008; 14(7):2028–35.
32. Loddenkemper C., Hoffmann C., Stanke J. et al. Regulatory (FOXP3+) T cells as target for immune therapy of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Cancer Sci* 2009; 100(6):1112–7.
33. Molling J.W., de Gruijl T.D., Glim J. et al. CD4(+)CD25high regulatory T-cell frequency correlates with persistence of human papillomavirus type 16 and T helper cell responses in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2007; 121(8):1749–55.
34. Rao P.E., Petrone A.L., Ponath P.D. Differentiation and expansion of T cells with regulatory function from human peripheral lymphocytes by stimulation in the presence of TGFβ. *J Immunol* 2005; 174(3):1446–55.
35. Hammes L.S., Tekmal R.R., Naud P. et al. Macrophages, inflammation and risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) progression — clinicopathological correlation. *Gynecol Oncol* 2007; 105(1):157–65.
36. Bolpetti A., Silva J.S., Villa L.L. et al. Interleukin-10 production by tumor infiltrating macrophages plays a role in Human Papillomavirus 16 tumor growth. *BMC Immunol* 2010; 11:27.
37. Jonuleit H., Schmitt E., Schuler G. et al. Induction of interleukin 10-producing, nonproliferating CD4(+) T cells with regulatory properties by repetitive stimulation with allogeneic immature human dendritic cells. *J Exp Med* 2000; 192(9):1213–22.
38. Jayshree R.S., Sreenivas A., Tessa M. et al. Cell intrinsic and extrinsic factors in cervical carcinogenesis. *Indian J Med Res* 2009; 130:286–95.
39. Agarwal S.M., Raghav D., Singh H. et al. CCDB: a curated database of genes involved in cervix cancer. *Nucleic Acids Res* 2011; 39(Database issue):975–9.

Некоторые особенности гуморального иммунитета в крови у больных раком тела матки

А.В. Ефремов¹, Н.А. Матвеевский², А.Н. Трунов¹, И.Д. Сафронов¹

¹ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России;

²НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

Контакты: Николай Анатольевич Матвеевский 7281994@mail.ru

Проведено изучение изменений параметров, отражающих активацию гуморального звена иммунной системы, выраженность деструктивных процессов и аутоиммунных реакций у пациенток с раком тела матки. На основании полученных данных выявлена активация аутоиммунных реакций и деструктивных процессов при развитии рака тела матки.

Ключевые слова: рак, гуморальный иммунный ответ, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела к антигенам нативной ДНК

Condition of the humoral link of immune system at patients with endometrial cancer

A.V. Efremov¹, N.A. Matveevskij², A.N. Trunov¹, I.D. Safronov¹

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia;

²Research Institute of Therapy, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

Examine changes in the parameters reflecting the activation of humoral immune system, the severity of the destructive processes and autoimmune reactions in patients with endometrial cancer. The findings suggest that the significance of activation of autoimmune reactions and destructive processes in pathogenetic mechanisms of development of malignant tumors of the corpus uteri.

Key words: cancer, humoral immune answer, immunoglobulins, circulating immune complexes, autoantibodies to antigens native DNA

Введение

Гиперпластические процессы матки являются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии в связи с неуклонным ростом заболеваемости раком. Среди онкологических заболеваний у женщин рак репродуктивных органов составляет более 30%. Наиболее частые злокачественные новообразования половых органов — рак шейки матки и рак тела матки (РТМ) [1]. Статистические данные указывают на то, что за последние 20 лет заболеваемость РТМ в России увеличилась в 2 раза. Пик заболеваемости приходится на возраст 59 лет, и только в 16% случаев РТМ встречается в репродуктивном возрасте [2].

До настоящего времени нет единой точки зрения относительно патогенеза злокачественных гиперпластических процессов на системном, органно-тканевом и молекулярно-клеточном уровнях [3]. Значительную роль в поддержании гомеостатического равновесия организма играют молекулярные и клеточные механизмы иммунных реакций. Концепция иммунологического надзора как механизма противоопухолевой защиты предполагает, что изменения поверхности злокачественных клеток распознаются иммунной системой, которая эти клетки устраняет. Для эффективной элиминации опухолевых клеток и восстановления гомеостатических функций организма необходима адекватная и полноценная работа иммунной системы [4, 5].

По мнению ряда ученых, интегральным показателем состояния активации гуморального звена иммунной системы являются иммуноглобулины А (IgA) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) [6]. IgA содержится в сыворотке крови в форме мономера и входит во фракцию бета-глобулинов, составляя при этом до 15–20% иммуноглобулинов сыворотки. ЦИК — комплексы, состоящие из антигена, антител и связанных с ними компонентов комплемента С3, С4, С1q. Образование IgA и ЦИК — физиологический механизм защиты организма, приводящий к быстрому удалению эндогенных и экзогенных антигенов. Наличие изменений в иммунной системе может являться отражением взаимодействия опухоли и иммунитета на разных этапах канцерогенеза. В основе преодоления опухолевыми клетками иммунологического надзора могут лежать явления, связанные, с одной стороны, с нарушениями в работе иммунной системы (врожденный или приобретенный иммунодефицит, возрастное снижение иммунной реактивности), а с другой — с наличием у злокачественно перерожденных клеток механизмов, блокирующих успешное проявление иммунной реактивности [7, 8].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в патогенезе опухолевых процессов различных органов и систем значимую роль играют активация гуморального звена иммунной системы, развитие деструктивных процессов и аутоиммунных реакций [9].

Цель исследования — изучение функционального состояния гуморального звена иммунной системы у пациенток с РТМ для уточнения патогенетических особенностей течения патологического процесса.

Материалы и методы

Для выполнения настоящей работы материалом исследования послужили данные комплексного обследования 290 больных РТМ. Среди пациенток, согласно степени дифференцировки опухоли, было 34,5 % больных с высоко дифференцированной, 33,8 % — с умереннодифференцированной и 31,7 % — с низкодифференцированной аденокарциномой. Распределение пациенток по морфологическим стадиям заболевания, согласно Международной классификации [10], показало, что у 67,6 % больных имела место I стадия заболевания, у 20,6 % — II, у 7,4 % — III и у 4,4 % — IV. Средний возраст больных РТМ составил $63,3 \pm 5,2$ года.

В контрольную (донорскую) группу были включены 45 пациенток, находящихся в таком же возрасте, что и больные клинических групп, но не имеющих в анамнезе опухолевых заболеваний тела матки и других внутренних органов.

Клиническое обследование пациенток с РТМ осуществляли по традиционной схеме, включающей сбор анамнеза, общее и специальное гинекологическое исследования. В качестве дополнительных методов обследования были проведены эхография органов малого таза, гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и слизистой тела матки, по показаниям — лапароскопия. Заключительный диагноз устанавливали с учетом данных гистологического исследования тканей, взятых во время осуществления операционных лечебно-диагностических мероприятий у обследуемых больных. Диагноз РТМ до операции был поставлен в 91,1 % случаев, после операции — в 8,9 %.

Пациентки с РТМ и доноры были включены в исследование на основании их информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

У всех обследованных пациенток было проведено определение концентраций IgA и ЦИК, являющихся, по мнению ряда ученых, интегральными показателями состояния активации гуморального звена иммунной системы [6], а также уровней аутоантител (ААТ) к антигенам нативной ДНК (н-ДНК).

Содержание IgA устанавливали прямым «сэндвич»-вариантом иммуноферментного анализа. Исследования выполняли на тест-системах Ig-СТРИП производства ЗАО «Вектор-БЕСТ» по инструкции производителя. Определение ЦИК проводилось мето-

дом жидкостной преципитации с 4 % ПЭГ-6000. ААТ к антигенам н-ДНК в сыворотке крови пациенток устанавливали с помощью тест-системы «ДНК-ТЕСТ» производства ПМЦ «Сибмедприбор» по инструкции производителя. Результаты анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» (ЗАО «Пикон», Россия) при длине волны 450 нм.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с применением корреляционного анализа и t-критерия Стьюдента [11]. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Границы нормативных значений вычисляли методом прибавления или вычитания сигмального отклонения от значения «средней» показателя по рекомендациям ВОЗ.

Результаты

В ходе проведенных исследований было выявлено, что «средняя» концентрация IgA в сыворотке крови в контрольной группе пациенток составила $1,84 \pm 0,13$ г/л, нижняя и верхняя границы нормативных значений равнялись 1,47 и 2,21 г/л соответственно.

В группе больных РТМ «средняя» концентрация IgA в сыворотке крови была в 2,04 раза достоверно ($p < 0,05$) выше «средней» нормативных значений (см. таблицу). «Средняя» содержания тестируемого иммуноглобулина в сыворотке крови обследованных пациенток также была выше верхней границы нормативных значений в 1,71 раза ($p < 0,05$).

Индивидуальный анализ полученных данных показал, что у больных РТМ концентрации IgA в крови превышали верхнюю границу нормы в 100 % наблюдений.

Определение уровня ЦИК в сыворотке крови пациенток контрольной группы позволило зафиксировать «среднюю» их содержания, равную $87,2 \pm 8,1$ усл. ед., верхняя граница нормативных значений для тестируемого показателя составила 104,2 усл. ед.

При определении содержания ЦИК в сыворотке крови у больных РТМ было установлено (см. таблицу), что «средняя» составляющая значительно превышает «среднюю» нормативных показателей в 2,15 раза ($p < 0,05$). Значения показателя ЦИК свидетельствуют о выражен-

Содержание IgA, ЦИК и ААТ к н-ДНК в крови у исследуемой группы пациенток (M ± m)

Показатель	Группа	
	контроль (n = 25)	больные РТМ (n = 60)
IgA, г/л	$1,84 \pm 0,13$	$3,76 \pm 0,23^*$
ЦИК, усл. ед.	$87,2 \pm 8,1$	$187,1 \pm 21,4^*$
ААТ к н-ДНК, усл. ед.	$1,69 \pm 0,11$	$4,05 \pm 0,31^*$

**p < 0,05 по сравнению с контрольными значениями.*

ном повышении уровня образования комплексов антиген—антитело при изучаемом патологическом процессе.

При проведении индивидуального анализа полученных данных обнаружены следующие закономерности. У обследованных больных РТМ уровень ЦИК, находившийся в границах нормативных значений, не был, а превышение верхней границы нормы было зафиксировано у всех (100%) пациенток данной группы.

Несомненный интерес представляет выявление выраженности деструктивных процессов у пациенток со злокачественными опухолевыми процессами в теле матки.

В настоящее время развитие деструктивных процессов в организме человека при различных патологических процессах связывают с нарушением целостности клеточных мембран, которое возникает в процессе разрушения их продуктами свободнорадикального окисления [12]. Одним из универсальных маркеров деструкции тканей организма является появление в циркуляции повышенного содержания н-ДНК, обусловленного разрушением клеточных мембран и освобождением ядерного вещества. В результате сложных механизмов взаимодействия с иммунной системой против ДНК в организме происходит синтез ААТ, по уровню которых можно опосредованно судить о выраженности деструкции клеточных структур [13].

При оценке уровней ААТ к н-ДНК в сыворотке крови пациенток контрольной группы была зафиксирована «средняя» их содержания, равная $1,69 \pm 0,11$ усл. ед., верхняя граница нормативных значений для тестирования показателя составила 1,94 усл. ед.

При определении ААТ к н-ДНК у больных РТМ была получена «средняя», значение которой в 2,4 раза ($p < 0,05$) превышало нормативную величину (см. таблицу). При этом «средняя» уровень ААТ к н-ДНК в группе пациенток в 2,1 раза превышала верхнюю границу нормативных значений ($p < 0,05$).

Индивидуальный анализ полученных данных показал, что у пациенток с РТМ уровень ААТ к н-ДНК,

находившийся в границах нормативных значений, не был, а превышение верхней границы нормы было зафиксировано в 100% случаев.

Проведенный корреляционный анализ между изучаемыми показателями позволил выявить следующие взаимосвязи: в контрольной группе пациенток была обнаружена обратная коррелятивная взаимосвязь концентрации IgA с уровнем ЦИК ($r = -0,55, p < 0,05$), которая отражала взаимозависимость и баланс между наработкой антител и их утилизацией посредством связывания в циркулирующий иммунный комплекс. У больных РТМ данная коррелятивная взаимосвязь сохранялась, однако становилась положительной ($r = 0,53, p < 0,05$ соответственно), что свидетельствовало об активации гуморального звена иммунной системы и нарушении баланса между синтезом иммуноглобулинов, образованием ЦИК и их утилизацией. Кроме того, в группе пациенток с РТМ была выявлена прямая коррелятивная взаимосвязь концентрации IgA с уровнем ААТ к н-ДНК ($r = 0,5, p < 0,05$), которая указывала на то, что нарастающие в организме процессы тканевой деструкции с выходом ядерных ДНК приводят к усиленному синтезу антител класса А с развитием аутоиммунных реакций.

Заключение

Таким образом, при оценке показателей, отражающих состояние гуморального звена иммунной системы, было установлено, что у больных РТМ тестируется достоверное повышение концентраций IgA, ЦИК и ААТ к н-ДНК в крови по сравнению с данными показателями у практически здоровых пациенток.

Полученные данные свидетельствуют о значимости активации гуморального звена иммунной системы, выраженности деструктивных и аутоиммунных процессов в патогенетических механизмах развития опухолевых заболеваний тела матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Robertson G. Screening for endometrial cancer. *Med J Aust* 2003;16(12):657–9.
2. Максимова Н.А. Некоторые аспекты ультразвуковой диагностики рака эндометрия. *Ультразвук диагност акуш гинекол педиатр* 1999(3):196–201.
3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Династия, 2007.
4. Новиков В.В., Добротина Н.А., Бабаев А.А. Иммунология. Н.Новгород, 2005; с. 144–5.
5. Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий. Клинико-лабораторная диагностика 1999;(6):27–9.
6. Константинова Н.А. Иммунные комплексы и повреждение тканей. М.: Наука, 1996.
7. Гранов А.М., Молчанов О.Е. Канцерогенез и иммунобиология опухоли: Фундаментальные и клинические аспекты. *Вопр онкол* 2008;54(4):401–9.
8. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565–70.
9. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. Киев: ДИА, 2000.
10. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1993.
11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998.
12. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука, 2001.
13. Кудрявцева И.В., Славянская Т.А., Трунов А.Н., Трунова Л.А. Уровни аутоантител к ядерным ДНК, лактоферрина и некоторые иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. *Бюллетень СО РАМН* 1999;(3–4):66–8.

Аномальные цервикальные мазки при неизменной шейке матки: трудности скрининга, диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака

Л.И. Короленкова

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Любовь Ивановна Короленкова l.korolenkova@mail.ru

Проанализирован алгоритм выявления и лечения женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) и микроинвазивным раком шейки матки при скрытой зоне трансформации и отсутствии видимых изменений шейки. Отмечены исключительные трудности в диагностике эпителиальных повреждений из-за неполной воспроизводимости аномальных результатов цитологического исследования и низкой информативности гистологического исследования соскоба цервикального канала. Для выбора тактики ведения обоснованным представляется предпочтение повторным мазкам ВПЧ-тестирования (Hybrid Capture 2 — HC2) во избежание гиподиагностики. При высокой вирусной нагрузке больным старше 35 лет с аномальными мазками и скрытой зоной трансформации рекомендована конизация в качестве диагностической и (или) лечебной процедуры.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, микроинвазивный рак, аномальные результаты цитологических мазков, скрининг, Hybrid Capture 2, гиподиагностика

Abnormal cervical smears in the unchanged uterine cervix: difficulties in the screening, diagnosis, and treatment of cervical intraepithelial neoplasias and microinvasive cancer

L.I. Korolenkova

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

The author analyzes an algorithm for identifying and treating women with cervical intraepithelial neoplasias (CIN) and microinvasive cancer of the cervix uteri in cases of the hidden area of transformation and in the absence of visible cervical changes. There are exceptional difficulties of making the diagnosis of epithelial damages due to the incomplete reproducibility of cytological abnormalities and the low informative value of a histological study of scrapes from the cervical canal. To avoid hypodiagnosis, it is justifiable to prefer human papillomavirus testing (Hybrid Capture 2 (HC2)) to repeat smears for the choice of a management tactic. Conization is recommended as a diagnostic and/or therapeutic procedure when the viral load is high in over 35-year-old patients with abnormal smears and a hidden transformation area.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, microinvasive cancer, smear cytological abnormalities, screening, Hybrid Capture 2, hypodiagnosis

Введение

Рак шейки матки (РШМ) представляет собой частое заболевание с длительным (5–30 лет) периодом формирования от предрака — цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) разной степени — до инвазивного рака. Канцерогенез протекает на фоне персистенции инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска. Традиционное цитологическое исследование мазков, определение ВПЧ и особенно их совокупность служат наиболее чувствительными и информативными методами, позволяющими обнаружить заболевание на уровне предрака или микроинвазивного рака. Как нозологическая форма РШМ отвечает всем критериям заболевания, подлежащего экономически целесообразному скринингу с возможностью раннего выявления на уровне предрака и предупреждения развития инвазивного процесса.

Скрининг может быть организованным и оппортунистическим. Организованный скрининг предполагает финансирование и контроль качества со стороны государственной службы здравоохранения, систему оповещения и приглашения женщин, в том числе с использованием в некоторых странах электронной почты, и, наконец, централизованный мониторинг результатов. Оппортунистический скрининг проводят среди добровольно обратившихся женщин, как правило, на условиях самофинансирования. В России организованный скрининг РШМ не проводится, однако есть элементы оппортунистического скрининга — случайного выявления аномалий в цервикальных мазках при обращении женщин к гинекологам по поводу различных состояний или заболевания репродуктивной системы. Наиболее распространены 2 варианта оппортунистического скрининга: полное обследование женщин в системе добро-

вольного медицинского страхования или произвольное обращение пациенток в частные клиники или коммерческие медицинские центры для оценки репродуктивного здоровья. Положительные результаты ВПЧ-тестирования нередко инициируют дальнейшее обследование с выявлением CIN тяжелой степени или ранних форм инвазивного рака.

В 2003 г. Совет Евросоюза рекомендовал проведение общегосударственного организованного скрининга РШМ во всех странах Евросоюза. В соответствии с этим решением Международное агентство по исследованию рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) разработало методические рекомендации по скринингу CIN и РШМ [1].

Основой скрининга в большинстве стран служит цитологическое исследование. В настоящее время чаще всего используется цитологическая классификация Bethesda (2001) с выделением степеней эпителиальных повреждений ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL и AGC, которые не являются гистопатологическими понятиями и лишь в определенном проценте случаев соответствуют CIN I–III степени, плоскоклеточному и (редко) железистому вариантам рака. Обнаружение атипических клеток в мазках далеко не всегда означает, что пациентка больна CIN или РШМ. Это скрининговый тест, выявляющий пациенток группы высокого риска, подлежащих дальнейшему обследованию. В работе S.F. Nieh и соавт. при дальнейшей гистологической верификации ASCUS соответствовал: реактивным изменениям (32%), CIN I (36%), CIN II–III (26%), плоскоклеточному (3%) или железистому (3%) варианту рака [2]. Иначе говоря, каждая 4-я женщина имела CIN тяжелой степени и каждая 15-я — инвазивный рак. Кроме традиционных государственных программ, основанных на цитологическом скрининге, в Европе проводится несколько крупных исследований по изучению эффективности скрининга с применением ВПЧ-теста гибридного захвата — Hybrid-Capture 2 (HC2), включающих от 12 до 50 тыс. женщин [3–6]. Эти исследования показали, что ВПЧ-тестирование позволяет на 30–50% улучшить выявление тяжелых интраэпителиальных повреждений без потенциала регрессии, подлежащих обязательному деструктивному лечению. Рандомизированные исследования и мета-анализы убедительно доказали, что для выявления больных с CIN среди женщин с сомнительными результатами цитологических мазков ВПЧ-тестирование методом HC2 предпочтительнее повторного цитологического исследования, как более чувствительное и специфичное для CIN тяжелой степени. Предсказательная ценность отрицательного результата ВПЧ-тестирования близка к 100% [1].

При аномальных мазках и положительном ВПЧ-тесте следующая задача — выполнение кольпоскопически направленной биопсии для верификации диа-

гноза. При этом у многих больных на шейке матки не обнаруживаются объекты для взятия биоптата. Изменения либо вообще отсутствуют, либо соответствуют простому эндоцервикуозу с неизменным плоским эпителием. В соскобе цервикального канала часто не выявляют эпителиальных повреждений тяжелой степени и тем более рака. Между тем последующее наблюдение за такими больными нередко свидетельствует об очевидной недооценке тяжести повреждений, вплоть до диагностики инвазивного рака в ближайшие сроки.

Цель исследования — изучение особенностей скрининга у пациенток с CIN разной степени или микроинвазивным РШМ при невидимой зоне трансформации с отсутствием визуальных изменений эктоцервикса для улучшения результативности последующей диагностики и совершенствования лечебной тактики. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: изучить у таких больных соответствие гистологически подтвержденных эпителиальных повреждений разной степени различным аномальным мазкам; оценить значение цитологических изменений, результатов повторных мазков, вирусной нагрузки, предварительного выскабливания цервикального канала в алгоритме диагностики и лечения предрака и микроинвазивного РШМ, локализованных в невидимой зоне трансформации.

Материалы и методы

Из 503 больных CIN разной степени и микроинвазивным раком, обследованных и лечившихся в поликлинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2007 по 2010 г., ретроспективно по данным системы видеорегистрации кольпоскопических изображений LeiseCap кольпоскопа Leisegang 3MV отобраны 47 пациенток с отсутствием видимых изменений эпителия шейки матки при кольпоскопическом исследовании. Критерием отбора служило полное отсутствие видимости зоны трансформации. Из 47 пациенток у 5 (10,6%) верифицирована CIN I, у 8 (17%) — CIN II, у 28 (59,6%) — CIN III/карцинома *in situ* (CIS) и у 6 (12,8%) — микроинвазивный рак. Средний возраст составил $48,0 \pm 8,5$ года, а соответственно степеням повреждения 38,4; 46,6; 47,1; 61,5 года. У всех больных были проанализированы: данные первичного и повторного цитологического исследования и их воспроизводимость; результаты вирусологического исследования [полимеразная цепная реакция с типированием вируса и ДНК-ВПЧ-тест высокого онкологического риска методом гибридного захвата HC2 (Digene/Qiagen) с определением клинически значимых концентраций вируса в относительных световых единицах (relative light units — RLU)]; результаты гистологических исследований предварительного соскоба цервикального канала и/или операционного материала.

Оценена частота совпадения цитологических и гистологических результатов, степень соответствия предварительного гистологического исследования окончательному диагнозу.

Результаты

У 47 (9,3 %) из 503 больных зона трансформации была полностью не видна и находилась в невидимой части цервикального канала. Не определялась не только верхняя граница с переходной зоной, но и нижняя граница зоны трансформации. Эпителий экзоцервикса соответствовал возрастной норме (см. рисунок).



Кольпоскопическая картина больной Б., 55 лет. Атрофический цервицит без признаков CIN, мелкие кровоизлияния после взятия мазков, зона трансформации не видна. В мазках А — SCUS, ВПЧ 16-го типа, HC2-вирусная нагрузка 324 RLU. В предварительном соскобе — CIN I. В конусе — CIN III/CIS, края резекции — без CIN

Все больные с невидимой зоной трансформации и отсутствием изменений на экзоцервиксе были старше 36 лет, средний возраст $48,0 \pm 7,8$ года. Поводом для обследования больных послужили аномальные результаты мазков, взятых по месту первичного обследования,

и подтвержденные при пересмотре готовых цитологических препаратов: ASCUS — у 15, LSIL — у 7, HSIL — у 20, клетки рака — у 5 больных.

Всем больным с экзоцервикса и из цервикального канала в РОНЦ были повторно взяты мазки для цитологического исследования. Полученные результаты в соотношении со степенью CIN представлены в таблице.

Из 27 больных с HSIL и клетками рака в мазках у 19 повреждения присутствовали в материале экзо- и эндоцервикса, в то время как у 8 (29,6 %) пациенток в материале экзоцервикса повреждений не обнаружено. При сравнении 2 последовательных цитологических исследований до начала лечения оказалось, что у 17 (36,2%) пациенток результаты не совпадали между собой, из них у 10 в контрольном исследовании повреждения вообще отсутствовали, что свидетельствует о неполной воспроизводимости результатов, несмотря на соблюдение технологии получения мазков.

Все 47 больных с CIN I–III (в том числе с преинвазивным раком) и микрокарциномой имели персистирующую ВПЧ-инфекцию высокого канцерогенного риска. У 28 больных был выявлен ВПЧ 16-го типа, у 6 — 18-го типа, у 8 — 31–33-го типов, у 5 — множественные типы ВПЧ высокого канцерогенного риска. Вирусная нагрузка, определенная методом HC2, была высокой: $407,3 \pm 472,1$ (22–1632) RLU, причем 75 % больных имели нагрузку более 100 RLU. Конизация была выполнена 39 больным, экстирпация культи шейки матки — 2 пациенткам с указанием в анамнезе надвлагалищной ампутации матки (у обеих обнаружена микрокарцинома IA1), петлевая эксцизия — 6 больным. В дальнейшем 4 пациенткам с микрокарциномой выполнена экстирпация матки, в том числе 2 — расширенная. У 42 (89,4 %) больных в результате вмешательств выявили CIN тяжелой степени или микроинвазивный рак.

Для верификации диагноза 38 больным до операции было выполнено выскабливание цервикального канала, в материале которого в 22 случаях обнаружены

Результаты цитологического и гистологического исследований у больных с эпителиальными повреждениями при неизменном экзоцервиксе

Гистологический диагноз	Цитологический диагноз, n					
	Норма, признаки ВПЧ	ASCUS	LSIL	HSIL	Клетки рака	Всего
CIN I, n	1	—	1	3	—	5
CIN II, n	1	2	1	4	—	8
CIN III/CIS, n	7	5	1	12	3	28
Микроинвазивный рак, n	1	—	—	2	3	6
Всего, n	10	7	3	21	6	47

обрывки эпителия с CIN II–III и более, в 9 случаях повреждения в соскобе отсутствовали. Было принято решение о проведении операции 9 больным без предварительного выскабливания и 16 пациенткам с отсутствием повреждений или CIN I в соскобе канала — на основании аномальных мазков и положительного ВПЧ-теста с высокой вирусной нагрузкой (более 100 RLU). У 16 (42,1 %) пациенток по результатам предварительного соскоба степень повреждений была недооценена, из них у 9 результатов был ложноотрицательным.

Обсуждение

Предрак и рак шейки матки развиваются в зоне трансформации, которая с возрастом смещается внутрь цервикального канала. Больные со скрытой зоной трансформации, а следовательно, и со скрытыми повреждениями представляют наибольшие трудности в диагностическом плане. Отсутствие видимого объекта для выполнения биопсии при расширенной кольпоскопии может ввести врача в заблуждение. При наличии повреждений в мазках и отсутствии изменений на эктоцервиксе один из стандартов ведения больных, предложенный IARC в программах скрининга цервикального рака, предполагает повторное цитологическое исследование. Между тем воспроизводимость результатов в повторных мазках неполная, о чем свидетельствуют и полученные нами данные: у 36,2 % больных с подтвержденной в дальнейшем CIN тяжелой степени и микроинвазивным раком результаты цитологических исследований не совпадали, из них у 21,3% повреждения вообще отсутствовали. В связи с этим даже отсутствие повреждений в повторных мазках не позволяет исключить CIN.

Кроме повторного исследования мазков, другим стандартом признано ВПЧ-тестирование HC2 с определением вирусной нагрузки. При дальнейшем обследовании все больные оказались ВПЧ-положительными с высокой вирусной нагрузкой ($407,3 \pm 472,1$ RLU).

Согласно рекомендациям ВОЗ, при наличии HSIL или неоднократном обнаружении поражений легкой степени в мазках и неудовлетворительных условиях кольпоскопии следует подозревать поражение цервикального канала. Рекомендуется при этом выполнить петлевую эксцизию зоны трансформации или конизацию [7, 8]. В мировой литературе высказывается мнение о том, что вирусная нагрузка более 100 RLU ассоциирована с высоким риском CIN тяжелой степени или микроинвазивного рака, особенно у больных старше 40 лет [9, 10].

В нашем исследовании именно положительный ВПЧ-тест со значимой вирусной нагрузкой (более 100 RLU) у пациенток старше 36 лет позволил принять решение в пользу конизации при отсутствии изменений на эктоцервиксе не только при HSIL, но и ASCUS

или LSIL в мазках. Такой подход оказался оправданным, так как тяжелые повреждения (CIN II–III/CIS и микроинвазивный рак) были обнаружены гистологически у 89,4 % пациенток. Конизация — несложная процедура электрохирургической эксцизии, редко приводящая к каким-либо осложнениям и существенно не влияющая на репродуктивную функцию, тем более что в возрасте 35 лет она реализована почти у всех больных. Конизация позволяет наиболее полно оценить практически всю зону трансформации с неопластическими изменениями и оказывает лечебный эффект. Изъятие зоны трансформации, как области развития ВПЧ-индуцированных повреждений, даже при наличии только CIN I является профилактикой РШМ.

Наши данные также подтверждают мнение ряда авторов о предсказательном значении высокой вирусной нагрузки в отношении присутствия тяжелых эпителиальных неоплазий у женщин старше 35–40 лет [9, 10]. Следует обратить внимание на то, что большая частота тяжелых повреждений при отсутствии видимых изменений у больных старше 35 лет закономерна для естественного течения CIN. К этому возрасту у многих женщин зона трансформации, служащая источником неопластического процесса, расположена внутри цервикального канала, а длительность персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска с учетом возраста начала половой жизни и срока вероятного инфицирования составляет более 10–15 лет, которых достаточно для достижения тяжелых повреждений [11]. CIN I, при которой эксцизия могла бы и не выполняться, обнаружена только у 5 больных, однако без этой манипуляции невозможно было исключить повреждения более тяжелой степени. Кроме того, с учетом возраста больных и длительности персистенции уже невозможно ожидать регрессии CIN I, что также оправдывает эксцизию. Очевидная недооценка степени эпителиальных повреждений по результатам соскоба выявлена у 16 (42 %) из 38 пациенток, причем у 9 (23,7%) повреждения в соскобе вообще не обнаружены (ложноотрицательный результат). Недостаточная информативность гистологического исследования материала предварительного выскабливания обусловлена его скудостью, фрагментацией, отсутствием в нем подлежащих слоев и эпителия крипт

Заключение

Если в мазках однократно обнаружены повреждения от ASCUS и более, видимое поражение эктоцервикса отсутствует, но условия кольпоскопии неудовлетворительные, решение об электрохирургической эксцизии зоны трансформации следует принимать, ориентируясь не на данные повторных мазков, а на показания ВПЧ-теста. Наблюдение за пациентками показано лишь при отрицательном ВПЧ-тесте. Мазки целесообразно повторять через 6 и 12 мес. У пациенток

старше 35 лет с аномальными мазками, неизменным эндоцервиксом и положительным ВПЧ-тестом с учетом длительности персистенции нельзя исключить CIN тяжелой степени в скрытой части зоны трансформации — в цервикальном канале с прилежащими криптами. Информативность материала выскабливания цервикального канала у таких пациенток недостаточно высока для исключения CIN тяжелой степени и микроинвазивного рака из-за скудости, фрагментированности материала и отсутствия в нем пораженного эпителия крипт. У таких больных даже при отсутствии в повторных мазках повреждений

конизация оправдана в связи с высоким риском наличия CIN тяжелой степени и микроинвазивного рака. На основании нашего исследования можно предполагать, что из-за неполной информативности цитологического метода конизация при высокой вирусной нагрузке у женщин старше 35 лет целесообразна не только при наличии HSIL в мазках, но и при ASCU S или LSIL. Для определения более точного возрастного критерия расширения показаний к конизации у больных с положительным результатом HC2-теста и ASCUS и LSIL в мазках необходимы дополнительные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. European Communities, 2008; p. 291.
2. Nieh S.F., Chen T.Y., Chu H.C. et al. Expression of p16INK4a in Papanicolaou smears containing atypical squamous cells of undetermined significance from the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003;91:201–8.
3. Kitchener H.C., Almonte M., Gilham C. et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009;13(51):1–150.
4. Cuzick J., Clavel C., Petry K.U. et al. Overview of European and North American Studies on HPV-testing and primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095–101.
5. Bentley E., Cotton S.C., Cruickshank M.E. et al. Refining the management of low-grade cervical abnormalities in the UK National Health Service and defining the potential for human papillomavirus testing: a commentary on emerging evidence. *Trial of Management of Borderline and Other Low-Grade Abnormal Smears (TOMBOLA) Group. J Low Genit Tract Dis* 2006;10(1):26–38.
6. Rijkaart D.C., Coupe V.M., van Kemenade F.J. et al. Comparison of Hybrid capture 2 testing at different thresholds with cytology as primary cervical screening test. *Br J Cancer* 2010;103(7):939–46.
7. Jordan J., Martin-Hirsch P., Arbyn M. et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. *Cytopathology* 2009; 20 (1):5–16.
8. Sellors J.W., Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual. International Agency for Research on Cancer: Lyon, 2003.
9. Monsonego J., Pintos J., Semaille C. et al. Human papillomavirus testing improves the accuracy of colposcopy in detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(2):591–8.
10. Zhao F.H., Hu S.Y., Wang S.M. et al. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and different histological grades of cervical neoplasm. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2009;43(7):565–70.
11. McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.

Метастатическое поражение центральной нервной системы при онкогинекологической патологии

Ю.С. Сидоренко, С.В. Григоров, В.Е. Плотникова

Отделение опухолей центральной нервной системы ФГУ РНИОИ Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону

Контакты: Юрий Сергеевич Сидоренко rni oi@list.ru

Метастатическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) при онкогинекологической патологии наблюдается крайне редко. Проведен анализ 10 историй болезни пациенток, у которых имели место злокачественные новообразования шейки матки, эндометрия и яичников в сочетании с метастатическим поражением головного мозга и позвоночника. У всех больных поражение ЦНС было метастатическим. Средний срок между обнаружением первичной опухоли и появлением метастазов составил: для рака шейки матки — 3,1, рака тела матки — 4,5, рака яичников — 2,3 года. Всем пациенткам с онкогинекологической патологией показано динамическое наблюдение, включающее неврологический осмотр и выполнение рентгеновской или магнитно-резонансной томографии головного мозга и позвоночника. При выявлении метастатического поражения ЦНС рекомендовано проведение комплексного лечения — хирургического вмешательства с последующей химиолучевой терапией.

Ключевые слова: центральная нервная система, метастазы, рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников

Metastatic involvement of the central nervous system in gynecological cancer

Yu.S. Sidorenko, S.V. Grigorov, V.E. Plotnikova

Department of Central Nervous System Tumors, Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Rostov-On-Don

Metastatic involvement of the central nervous system (CNS) is very rarely observed in gynecological cancer. Ten case histories were analyzed in patients with malignancies of the cervix uteri, endometrium, and ovaries concurrent with metastatic involvement of the brain and spine. The CNS involvement was metachronous in all the patients. The mean interval between the detection of a primary tumor and the emergence of metastases was 3.1, 4.5, and 2.3 years for cervix uteri, corpus uteri, and ovarian cancers, respectively. All patients with gynecological cancer are indicated to undergo a follow-up including neurological examination and X-ray or magnetic resonance imaging of the brain and spine. When metastatic CNS involvement is detected, multimodality treatment involving surgery followed by chemoradiation therapy is recommended.

Key words: central nervous system, metastases, cancer of the cervix uteri, endometrial cancer, ovarian cancer

Введение

Злокачественные опухоли репродуктивной системы являются наиболее частой патологией в структуре онкологической заболеваемости у женщин, их суммарная доля превышает 35 % [1].

Известны 3 основных пути метастазирования рака женских половых органов: лимфогенный, гематогенный и имплантационный. Местно-регионарное распространение опухоли приводит к гематогенному метастазированию. Гематогенные метастазы без лимфогенных встречаются крайне редко. Важную роль в данном процессе играют степень дифференцировки опухоли и гормональный фон. Наиболее часто отдаленные метастазы располагаются в легких, печени и костях скелета [2]. Метастатическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) при онкогинекологической патологии наблюдается крайне редко и нередко является клинической или томографической находкой. Система скрининга не разработана. По данным литературы, церебральные метастазы при раке

шейки матки (РШМ) среди первично выявленных больных составляют 0,5–1,2 %, при раке тела матки (РТМ) — 0,6%, при раке яичников (РЯ) — 0,49–2,2 % случаев [3–6]. Поражение позвоночника при РТМ и РШМ отмечают в 6%, при РЯ — в 0,1–0,12% наблюдений [7, 8]. При позднем выявлении метастазов в ЦНС и отсутствии соответствующего лечения пациентки имеют неблагоприятный прогноз, характерно развитие быстрой инвалидизации, средняя продолжительность их жизни, как правило, не превышает 6 мес [9].

Цель исследования — изучение опыта отделения опухолей ЦНС ФГУ Ростовский на учено-исследовательский онкологический институт (РНИОИ) Минздравсоцразвития Российской Федерации по выявлению и лечению метастатического поражения ЦНС при онкогинекологической патологии.

Материалы и методы

Проведен анализ 10 историй болезни пациенток, у которых имели место злокачественные новообразо-

вания половых органов в сочетании с метастатическим поражением ЦНС. Все больные проходили лечение в отделении опухолей ЦНС РНИОИ в период с 2002 по 2010 г. Средний возраст женщин составлял 45,2 года. С целью выявления метастазов были использованы современные методы нейровизуализации — рентгеновская компьютерная (РКТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография.

Результаты и обсуждение

У 5 больных первичный очаг был локализован в шейке матки, 3 пациентки имели первичное поражение яичников. У 2 женщин отмечено поражение тела матки, средний возраст их составил 46,5 года. Среди всех рассмотренных случаев онкогинекологической патологии у 6 больных наблюдалось метастатическое поражение головного мозга, у 4 пациенток метастазы располагались в позвоночнике и паравертебральных мягких тканях. В 5 случаях церебральные метастазы являлись солитарными, в 3 из них зафиксировано поражение левого полушария головного мозга, в 2 — правого. У 1 больной поражение было множественным и захватывало оба полушария и мозжечок. Отмечено более частое ($n = 3$) расположение метастазов в поясничном отделе позвоночника, в 1 наблюдении выявлено поражение нижнегрудного его отдела.

Группа больных РШМ включала 5 женщин, средний возраст их составил 45,2 года. В 2 случаях имели место церебральные метастазы, в 1 из них — в сочетании с поражением костей черепа. У 2 пациенток зарегистрировано остеолитическое поражение тел позвонков, у 1 из них — в сочетании с поражением костей свода черепа, мягких тканей головы и твердой мозговой оболочки. В 1 случае метастазы были расположены в паравертебральных мягких тканях поясничной области. Чаще ($n = 4$) встречались метастазы плоскоклеточного рака, и лишь в 1 наблюдении церебральный метастаз имел строение аденокарциномы.

Средний возраст больных РТМ составил 46,5 года. В одном случае отмечено метастатическое поражение головного мозга в сочетании с отдаленными метастазами в легких, в другом — поражение позвоночника и других костей скелета. У обеих пациенток метастазы имели строение аденокарциномы.

Средний возраст больных РЯ составил 44,3 года. У всех пациенток зафиксировано метастатическое поражение головного мозга: в 2 случаях — солитарные метастатические очаги супратенториальной локализации, в 1 — множественные очаги супра- и субтенториальной локализации. Все метастазы имели строение папиллярной аденокарциномы.

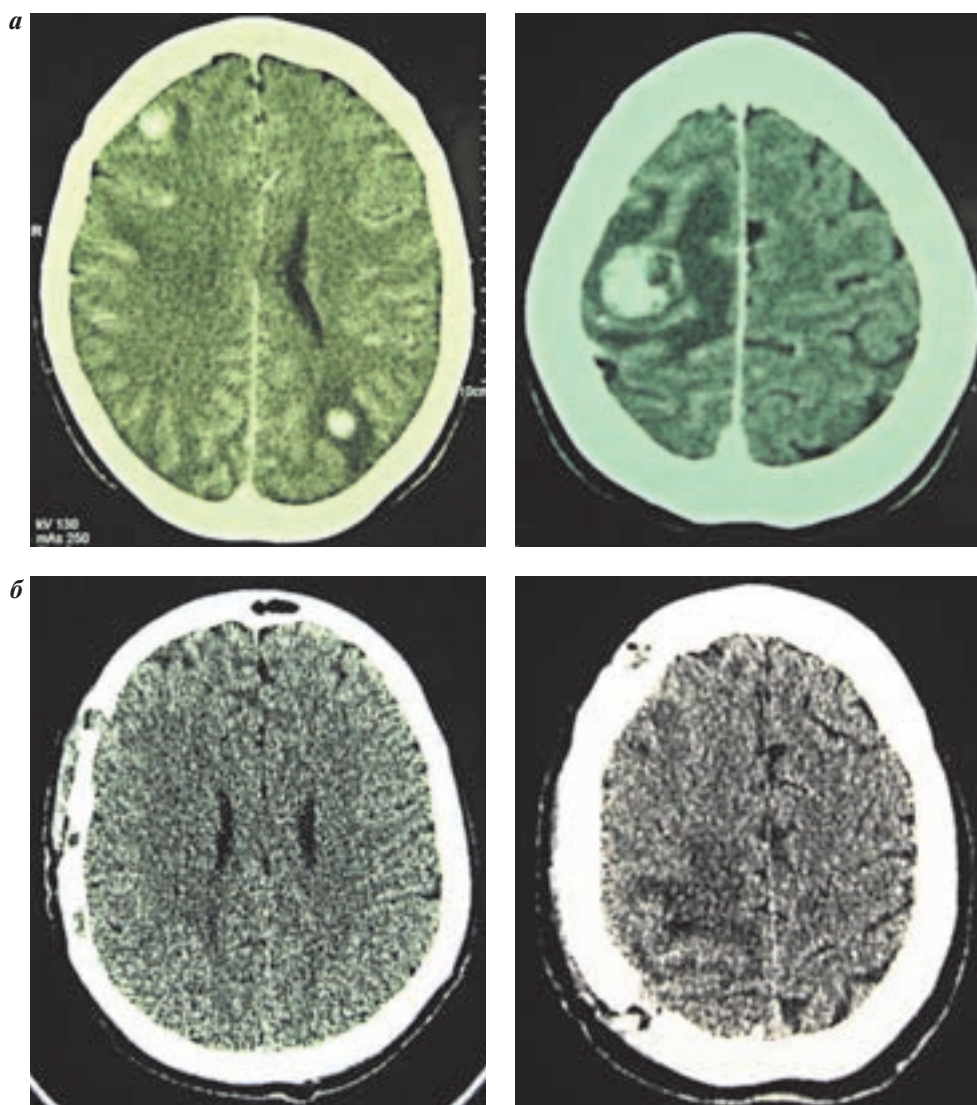
При изучении распределения процесса по стадиям, согласно классификации TNM, выявлено преобладание РШМ в стадии T2 ($n = 4$), в 1 случае первичная

опухоль находилась в стадии T3. Оценить поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) в большинстве случаев ($n = 3$) не представлялось возможным (Nx), 2 больные имели стадии N0 и N1. При РТМ в сочетании с метастатическим поражением головного мозга и легких первичная опухоль находилась в стадии T1b, регионарные ЛУ были интактны (N0). При раке той же локализации с метастазами в позвоночник и другие кости скелета первичная опухоль находилась в стадии T3, поражение регионарных ЛУ — в стадии N1. Все больные РЯ имели стадию первичного процесса T3c, оценка состояния у них регионарных ЛУ не представлялась возможной (Nx).

Среди всех пациенток с онкогинекологической патологией, наблюдавшихся в отделении, в 7 случаях проводили комплексное лечение первичного очага, включавшее хирургическое вмешательство различного объема, дистанционную γ -терапию и системную химиотерапию (ХТ), в том числе на аутосредах организма, в 2 случаях — комбинированное, включавшее хирургическое и лучевое лечение, у 1 пациентки — сочетанное, заключавшееся в проведении дистанционной и внутриместной лучевой терапии (ЛТ). Во всех наблюдениях появление метастазов в ЦНС было метастатическим. Основные клинические проявления церебральных метастазов включали общемозговую и очаговую неврологическую симптоматику различной степени выраженности, в некоторых случаях имел место эпизиндром. Вторичное поражение позвоночника сопровождалось возникновением болевого синдрома, развитием парезов и расстройством тазовых функций.

Средний срок между обнаружением первичной опухоли и появлением метастазов в ЦНС составил: для РШМ — 3,1, РТМ — 4,5, РЯ — 2,3 года. Вторичное поражение головного мозга при онкогинекологической патологии отмечали в среднем через 3 года после выявления первичного очага, поражение позвоночника — в среднем через 4 года.

Всем больным с церебральными метастазами была выполнена краниотомия с удалением патологического очага в пределах неизмененных тканей и последующим проведением ЛТ и системной ХТ, в том числе на аутосредах. В послеоперационном периоде у всех пациенток был отмечен регресс неврологической симптоматики. В 5 случаях наблюдалась стабилизация процесса на протяжении 6–7 мес. Двум больным с метастатическим поражением позвоночника были выполнены декомпрессивная ламинэктомия на соответствующем уровне и удаление паравертебрального мягкотканого компонента с последующим проведением химиолучевого лечения. Остальные пациентки получали аутогеомо-ХТ. В 1 случае наблюдалась стабилизация на протяжении 1 года, в 3 других — летальный исход в течение полугода в связи с распространенностью процесса и развитием осложнений.



Компьютерные томограммы больной Е., 48 лет: а — до операции; б — после операции

На рисунке представлены компьютерные томограммы больной Е., 48 лет. В 2006 г. пациентке было проведено комплексное лечение по поводу выявленного у нее РЯ III стадии, Т3NхMх (гистоанализ — папиллярная аденокарцинома), включавшее выполнение оперативного вмешательства и проведение 3 курсов ХТ. Больная чувствовала себя удовлетворительно. В 2009 г. в связи с жалобами на постоянные головные боли, слабость, периодические судороги в левых конечностях пациентка была направлена на РКТ-исследование головного мозга, в ходе которого у нее выявили наличие метастатических очагов в правой лобной (1,4 см), правой теменной (2,4 см) и левой затылочной (1,4 см) долях, а также в левой гемисфере мозжечка (до 1 см). Неврологически отмечены левосторонний гемипарез до 2 баллов, фокальный моторный эпизиндром, элементы лобной психики. В отделении опухолей ЦНС больной была выполнена костно-пластическая бикраниотомия в правой лобно-теменной

и левой затылочной областях с удалением метастазов правой лобной, правой теменной и левой затылочной долей головного мозга (гистоанализ — метастазы железистого рака с папиллярными структурами). Удаление метастаза в мозжечке ввиду его малых размеров не осуществляли. В послеоперационном периоде отмечена положительная неврологическая динамика, общее состояние постепенно улучшилось с 50 до 70 баллов по шкале Карновского. В дальнейшем больной было проведено химиолучевое лечение. При выполнении контрольного РКТ-исследования через 3 и 6 мес патологических очагов в веществе головного мозга не выявлено. Наблюдение за больной продолжается.

Выводы

С учетом опыта отделения опухолей ЦНС РНИОИ по выявлению и лечению метастатического поражения ЦНС при онкогинекологической патологии можно сде-

лать вывод о том, что всем больным со злокачественными новообразованиями эндометрия, шейки матки и яичников показано ежегодное динамическое наблюдение, включающее неврологический осмотр в сочетании с проведением РКТ или МРТ головного мозга и позво-

ночника. Раннее выявление метастатического поражения ЦНС при онкогинекологической патологии позволяет своевременно провести соответствующее лечение, что сопровождается увеличением продолжительности жизни пациенток и сохранением ее качества.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Урманчеева А.Ф., Мешкова И.Е. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. *Практ онкол* 2000;(4):7–13.
2. Кузнецов В.В. Злокачественные опухоли шейки матки. *Энциклопедия клинической онкологии*. М., 2004; с. 407–19.
3. Харитонова Т.В. Рак шейки матки: актуальность, проблемы, принципы лечения. *Совр онкол* 2004;(2):23–5.
4. Ikeda S., Yamada T. Cerebral metastasis in patients with uterine cervical cancer. *Japan J Clin Oncol* 1998;.28:27–9.
5. Ogawa K., Yoshii Y. Treatment and prognosis of brain metastases from gynecological cancers. *Neurol Med-Chir* 2008;48:57–63.
6. Gien L.T., Kwon J.S., D'Souza D.P. Brain metastases from endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:524–8.
7. Tiwari A., Kumar N., Bajpai R., Lal P. Bone metastasis from ovarian cancer. *J Cancer Res Ther* 2007;3:34–6.
8. Matsuyama T., Tsukamoto N., Imachi M. Bone metastasis from cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1999;32:72–5.
9. Baumert B., Steinauer K. Therapy of CNS metastases. *Neurooncology* 1999; 56:338–41.

Лекарственное лечение рака тела матки — затянувшаяся стагнация или ожидание прорыва?

Е.В. Артамонова

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Елена Владимировна Артамонова artamonovae@mail.ru

Рассматриваются особенности течения и терапии рака тела матки на основании некоторых клинико-биологических характеристик опухоли. Цель проводимых и будущих клинических исследований — расширение арсенала активных лекарственных агентов и индивидуализация терапии больных раком эндометрия.

Ключевые слова: рак эндометрия, молекулярно-генетические маркеры, лечение

Drug treatment for cancer of the corpus uteri: Protracted stagnation or breakthrough expectation

E.V. Artamonova

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

The paper considers the specific features of the course and therapy of cancer of the corpus uteri on the basis of some clinical and biological characteristics of the tumor. The objective of ongoing and future clinical trials is to expand the arsenal of active drugs and to individualize therapy in patients with endometrial cancer.

Key words: endometrial cancer, molecular genetic markers, treatment

Рак тела матки (РТМ) представляет серьезную онкогинекологическую проблему: ежегодно в мире данный диагноз ставится более чем 287 000 женщин, и 73 800 умирают от этого заболевания [1]. Благодаря современному уровню развития здравоохранения в развитых странах около 75% случаев РТМ выявляются на ранних стадиях [2], когда пациентки могут быть успешно излечены, поэтому в целом при показателе заболеваемости 12,9 на 100 тыс. смертность составляет 2,4 на 100 тыс. женского населения в год [1].

По своим клиническим особенностям, гистологической картине и выявляемым генетическим нарушениям все аденокарциномы эндометрия можно условно разделить на 2 группы (см. таблицу). Опухоли I типа, к которому относится большинство случаев РТМ, связаны с воздействием эстрогенов, а их развитию, как правило, предшествует гиперплазия эндометрия. Гистологически это преимущественно эндометриоидные аденокарциномы с низким уровнем злокачественности, экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и относительно благоприятным клиническим течением.

Типичные молекулярно-генетические нарушения для опухолей этой группы — мутации *PTEN*, *K-RAS*, β -катенина, а также нарушение процессов репарации ДНК, проявляющееся микросателлитной нестабильностью [3]. Наиболее часто в процесс вовлекается супрессорный ген *PTEN* [4, 5], потеря которого отмечается уже на ранних этапах канцерогенеза и часто

регистрируется при наличии гиперплазии с атипией или без нее [6]. Поскольку *PTEN* служит отрицательным регулятором опосредованного мишенью рапамицина млекопитающих патологического пути, потеря или повреждение *PTEN* приводит к функциональной активации mTOR, стимуляции транскрипционных факторов с последующей клеточной пролиферацией и включением антиапоптотических механизмов [7, 8].

Мутации гена *K-RAS*, определяющиеся более чем в 30% опухолей I типа, также приводят к независимой

Аденокарциномы эндометрия: сравнение опухолей I и II типов

Показатель	I тип	II тип
Гистология	Эндометриоидная	Серозная, светлоклеточная
Степень злокачественности	Низкая	Высокая
Предшествующие изменения	Гиперплазия	Атрофия
Возраст, лет	≥ 60	40–50
Генетические нарушения	Инактивация <i>PTEN</i> MSI Мутации <i>K-RAS</i> Альтерации β -катенина	Мутации <i>p53</i> Инактивация <i>p16</i> Гиперэкспрессия <i>Her-2/neu</i>

от рецепторов факторов роста активации патологических сигнальных путей [9]. Еще одним наиболее частым генетическим нарушением является инактивация компонентов системы репарации ДНК, ведущая к микросателлитной нестабильности (MSI), которая выявляется в 20 % случаев спорадической эндометриальной аденокарциномы эндометрия [10]. Имеются данные, свидетельствующие о наличии прямой взаимосвязи *PTEN* и MSI: частота мутаций *PTEN* в опухолях с MSI достигает 60–80 %, тогда как без MSI — только 25–35 % [11]. В то время как мутации *PTEN*, *K-RAS* и MSI часто сочетаются друг с другом, мутации гена β -катенина обычно наблюдаются изолированно от других изменений [12] и регистрируются более чем в 38 % опухолей I типа. Мутации гена β -катенина приводят к тому, что соответствующий белок становится более резистентным к деградации и накапливается в цитоплазме или ядре клетки; ядерная аккумуляция белка отмечена в опухолях как I, так и II типа [13]. Несмотря на то что мутации гена β -катенина выявляются при атипической гиперплазии, точная роль поврежденного белка в канцерогенезе опухолей эндометрия остается неизвестной [13, 14].

Опухоли II типа составляют от 10 до 20 % случаев спорадического РТМ и обычно развиваются на фоне предшествующей атрофии эндометрия в результате эстрогеннезависимых механизмов. Гистологически это чаще серозные или светлоклеточные карциномы высокой степени злокачественности, которые характеризуются более агрессивным клиническим течением и худшим по сравнению с опухолями I типа прогнозом [15]. Генетические повреждения при опухолях II типа включают мутации *p53*, инактивацию *p16*, гиперэкспрессию *Her-2/neu* и уменьшение экспрессии *E-кадгерина* [5]. Чаще всего выявляются мутации *p53*, которые присутствуют примерно в 90 % серозных карцином и приводят к включению антиапоптотических механизмов, как и инактивация гена-супрессора *p16*, следствием которой является неконтролируемый клеточный рост. Роль гиперэкспрессии *Her-2/neu* хорошо изучена; снижение экспрессии трансмембранного протеина *E-кадгерина* обнаружено в 87 % опухолей эндометрия II типа и проявляется нарушением межклеточных взаимодействий и утратой адгезивных свойств. Показано, что *E-кадгерин*-негативные опухоли ассоциированы с плохим прогнозом [5]. Кроме того, около 10 % случаев РТМ связаны с наследственной предрасположенностью [2].

Менее чем в 5 % случаев заболевание исходно диагностируется в IV стадии, еще у 1/3 больных с локальным распространением процесса наблюдается прогрессирование в различные сроки после первичного лечения. Несмотря на огромное число открытий, совершенных за последние 10 лет в области биологии опухолей, существенных изменений в лекарственном

лечении диссеминированного рака эндометрия (РЭ) не произошло. Терапевтические опции для больных с прогрессированием после первичного лечения остаются ограниченными, даже с учетом увеличивающегося использования активных химиопрепаратов в адьювантных режимах.

Вариантами выбора 1-й линии лечения РЭ являются гормонотерапия (ГТ), на которую лучше отвечают опухоли с высокой степенью дифференцировки и экспрессией гормональных рецепторов, и химиотерапия (ХТ) [16]. В число эффективных при метастатическом РТМ лекарственных агентов по-прежнему входят доксорубин, цисплатин и паклитаксел, которые изучались Гинекологической онкологической группой (Gynecologic Oncology Group — GOG) в целой серии рандомизированных исследований III фазы. Для 1-й линии ХТ:

- показано, что во всей группе больных добавление цисплатина к доксорубину достоверно повышает эффективность лечения (42 % против 25 %) и увеличивает выживаемость без прогрессирования болезни (5,7 мес против 3,8 мес), однако не сказывается на общей продолжительности жизни [17];

- сравнение дублетов доксорубин/паклитаксел и доксорубин/цисплатин не выявило преимуществ какого-либо из режимов: клинические исходы были примерно одинаковыми [18];

- добавление паклитаксела к классическому дублету доксорубин + цисплатин с поддержкой колониестимулирующими факторами достоверно увеличивает эффективность лечения: частота регрессий составила 57 % против 34 %, выживаемость без прогрессирования (ВБП) — 8,3 мес против 5,3 мес, общая выживаемость (ОВ) — 15,3 мес против 12,3 мес. Применение триплета сопровождалось развитием периферической нейропатии II и III степени в 27 и 12 % случаев соответственно [19].

Многочисленные исследования II фазы по оценке различных цитостатиков во 2-й линии лечения не дали каких-либо существенных результатов. Так, применение ифосфамида (1,2 г/м² с 1-го по 5-й дни каждые 4 нед) во 2-й линии терапии оказалось эффективным в 15 % случаев [20]. Топотекан (0,5–1,5 мг/м² с 1-го по 5-й дни каждые 3 нед) обеспечил регрессии только в 9 %, к тому же кратковременные [21]. Определенные надежды клиницистов были связаны с применением пегилированного липосомального доксорубина, эффективность которого при метастатическом раке молочной железы (РМЖ) не зависит от предшествующего использования обычных антрациклинов: по данным метаанализа, клиническая эффективность в антрациклинрезистентной и антрациклинчувствительной группе составила 31,9 и 31,6 % соответственно [22]. В отличие от РМЖ при РЭ препарат (50 мг/м² 1 раз в 4 нед) позволил добиться общего ответа только у 9,5 % леченных ранее

пациенток [23]. Данные по отсутствию перекрестной резистентности между цисплатином и оксалиплатином послужили основой для исследования последнего (130 мг/м² 1 раз в 3 нед) во 2-й линии терапии метастатического РЭ. Эффективность препарата составила 13,5% (5,8% полных и 7,7% частичных регрессий), медиана продолжительности ответа 10,8 мес; стабилизация выявлена еще у 28,8% пациенток, медиана длительности — 5,4 мес [24].

Оба таксана — и доцетаксел, и паклитаксел — также изучались исследователями GOG во 2-й линии лечения РЭ после использования антрациклинов и цисплатина. Доцетаксел в режиме еженедельных введений (36 мг/м²) продемонстрировал только 7,7% непосредственных ответов [25], а наиболее активным из всех изученных препаратов оказался паклитаксел, который обеспечил у пациенток с предшествующим лечением 27% полных и частичных регрессий с медианой продолжительности ответа 4,2 мес [26]. Согласно результатам небольшого исследования II фазы, включавшего 30 ранее не получавших паклитаксел больных диссеминированным РЭ, эффективность препарата во 2-й линии составила 35,7% (14,3% полных и 21,4% частичных регрессий) [27].

В целом в 1-й линии ХТ чаще используются комбинации карбоплатина с паклитакселом или цисплатина с доксорубицином ± паклитаксел. Стандартов 2-й линии лечения на сегодняшний день не существует, выбор цитостатика зависит от предшествующего режима, назначается монотерапия доксорубицином или паклитакселом (платиновые производные из-за своего токсического профиля и ограниченной активности, как правило, не используются), а надежды клиницистов связаны с изучением новых химиопрепаратов и таргетных агентов.

К таким цитостатикам относится первый полусинтетический аналог эпотилона В иксабепилон — представитель нового класса антимицротрубочковых агентов эпотилонов [28]. Ранее было показано, что резистентность к антрациклинам может быть обусловлена повышенной экспрессией транспортных белков, обеспечивающих выведение цитостатиков из опухолевой клетки, таких как гликопротеин Р-170 (Р-gp) и белок множественной лекарственной устойчивости —1 (MRP1), а резистентность к таксанам — с повышением экспрессии белка β-III-тубулина [29, 30]. В эксперименте эпотилоны сохраняли активность при мутациях β-тубулина III изотипа и практически не взаимодействовали с Р-gp и MRP1 [31]. Иксабепилон продемонстрировал высокую эффективность при антрациклин-таксанрезистентном РМЖ [32–34] и в настоящее время широко изучается при ряде других опухолей, в том числе при РЭ. В исследовании II фазы эффективность применения иксабепилона во 2-й линии лечения больных РТМ составила 12% с медианой времени до прогрессирования 2,9 мес и ме-

дианой ОВ — 8,7 мес, причем 94% включенных в исследование пациенток в 1-й линии терапии получали таксаны [35]. Продолжается рандомизированное исследование III фазы по сравнению иксабепилона с паклитакселом или доксорубицином (в зависимости от предшествующего режима) во 2-й линии лечения больных РЭ после безуспешного применения 1-й линии ХТ с производными платины (результаты исследования ожидаются).

Как уже было отмечено, для РЭ I типа характерны мутации гена *PTEN*, который в норме участвует в регуляции апоптоза через PI3K CA, АКТ и mT OR [7, 8]. С учетом патологической активации PI3K CA/АКТ/mTOR-пути, возникающей в результате инактивирующей мутации *PTEN*, перспективным направлением новых исследований является изучение ингибиторов mTOR в лечении прогрессирующего заболевания. Три ингибитора mTOR (темсиролимус, ридафоролимус и эверолимус) в настоящее время оцениваются в различных программах [36–38]. В ходе рандомизированного исследования II фазы ридафоролимус сравнивали с прогестинами или ХТ у пациенток с распространенным РЭ после 1-й и 2-й линий лечения [39]. На заседании ASCO (2011) были доложены результаты по первым 2 группам: ридафоролимус достоверно превосходит прогестины в отношении медианы выживаемости без прогрессирования болезни: 3,6 мес против 1,9 мес, относительный риск (ОР) 0,53, $p = 0,008$. Кроме того, применение ридафоролимуса в 1-й линии ХТ распространенного РЭ (после ГТ, лучевой терапии — ЛТ или адьювантной ХТ) позволило добиться объективного эффекта у 21% (4/19) больных и стабилизации — еще у 21% [40]. Предпринята попытка поиска маркеров — предикторов эффективности ингибиторов mTOR у больных распространенным РЭ с помощью оценки влияния утраты *PTEN*, экспрессии PS6K и мутации *K-RAS* [41]. Показано, что мутации *KRAS* могут быть одним из факторов, предсказывающих резистентность к этой группе препаратов.

Еще одна новая терапевтическая стратегия — совместное применение ингибиторов mT OR и ГТ. Получены многообещающие результаты при использовании эверолимуса в комбинации с летрозолом у больных РЭ ($n = 28$), ранее получивших 1-ю и 2-ю линии ХТ. Общая эффективность лечения составила 21%, включая 1 полную регрессию [42]. Противоположные результаты показало рандомизированное исследование II фазы по сравнению монотерапии темсиролимусом и комбинации темсиролимус/мегестрол ацетат, проведенное GOG [43]: в группе применения комбинации отмечен неприемлемо высокий уровень венозных тромбозов.

Неоангиогенез представляет универсальный механизм опухолевой прогрессии, включая и РЭ [44], а бевацизумаб (моноклональные антитела к VEGF) успешно используется для лечения различных солид-

ных опухолей. Согласно недавно опубликованным данным исследования II фазы, применение бевацизумаба у 53 больных с прогрессированием РЭ после 1-й или 2-й линии ХТ позволило добиться 1 полной и 7 частичных регрессий, медиана ВВП достигла 4,2 мес, ОВ — 10,5 мес [45]. Противоположными были результаты исследования трастузумаба — моноклональных антител к экстрацеллюлярному домену Her-2 — при диссеминированном РЭ. Как уже отмечалось, гиперэкспрессия или амплификация Her-2/neu характерна для опухолей II типа: амплификация Her-2/neu была выявлена в 38 % светлоклеточных и 28 % серозных вариантов РЭ по сравнению с 7 % при эндометриоидных аденокарциномах [46]. К сожалению, в отличие от РМЖ трастузумаб не показал активности при Her-2-положительном варианте РЭ [46].

В завершение необходимо отметить, что термин РТМ объединяет различные по своим клинико-биологическим характеристикам опухоли. Терапевтические

опции при диссеминированной форме заболевания остаются весьма ограниченными. Цель проводимых и будущих клинических исследований — расширение арсенала активных лекарственных агентов и индивидуализация терапии больных РЭ.

Рекомендуемые режимы

ГТ: мегестрол ацетат, 160 мг/сут; тамоксифен, 20–40 мг/сут.

ХТ: АР (каждые 3 нед): доксорубин 60 мг/м² в 1-й день; цисплатин 50–60 мг/м² в 1-й день;

АТ (каждые 3 нед): доксорубин 50 мг/м² в 1-й день; паклитаксел 150 мг/м² во 2-й день;

ТС (каждые 3 нед.): паклитаксел 175 мг/м² в 1-й день, затем карбоплатин АUC 5–6 в 1-й день;

ТАР (каждые 3 нед, с поддержкой гранулоцитарным колониестимулирующим фактором): доксорубин, 45 мг/м² в 1-й день; цисплатин 50 мг/м² в 1-й день; паклитаксел 160 мг/м² во 2-й день.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf> (GLOBOCAN 2008 (IARC) — Section of Cancer Information (6/3/2011); pp. 3–7.
2. Sorosky J.I. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2008;111:436–47.
3. Hecht J.L., Mutter G.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006;24:4783–91.
4. Mutter G.L. PTEN, a protean tumor suppressor. *Am J Pathol* 2001; 158:1895–8.
5. Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T. et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:924–30.
6. Maxwell G.L., Risinger J.I., Gumbs C. et al. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res* 1998;58:2500–3.
7. Bansal N., Yendluri V., Wenham R.M. et al. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control* 2009;16:8–13.
8. Delmonte A., Sessa C. Molecule-targeted agents in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2008;20:554–9.
9. Lax S., Kendall B., Tashiro H. et al. The frequency of p53, K-ras mutation and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: Evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000;88:814–24.
10. Basil J.B., Goodfellow R.J., Rader J.S. et al. Clinical significance of microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Cancer* 2000;89:1758–64.
11. Bilbao C. The relationship between microsatellite instability and PTEN gene mutations in endometrial cancer. *Int J Cancer* 2006;119:563–70.
12. Saegusa M., Hasimura M., Yoshida T. et al. Beta-catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer* 2001;84:209–17.
13. Moreno-Bueno G., Hardisson D. et al. Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene* 2002;21:7981–90.
14. Doll A., Abal M., Rigau M. et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer — new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;108:221–9.
15. Dizon D.S., Lu K.H., Miller D.S. Endometrial cancer: present state and future promise. *Proc. ASCO 2011*. Ed. Book; pp. 205–10.
16. Perry M.C., ed. *The chemotherapy source book*, 4rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p.447–50.
17. Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D. et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22 (19):3902–8.
18. Fleming G.F., Filiaci V.L., Bentley R.C. et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2004; 15 (8):1173–8.
19. Fleming G.F., Brunetto V.L., Cella D. et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22(11):2159–66.
20. Sutton G.P., Blessing J.A., Homesley H.D. et al. Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of endometrium. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1994;73:1453–5.
21. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S. et al. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2002;87:247–51.
22. Al-Batran. Anthracycline-rechallenge using pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in previously treated patients with metastatic breast cancer (MBC): A meta-analysis using pooled individual data from four prospective trials. *Proc ASCO 2009*, abstr.1047.
23. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J. et al. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2360–4.
24. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molphus K.L., et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;103:523–6.
25. Garcia A.A., Blessing J.A., Nolte S. et al. A phase II evaluation of weekly docetaxel in the treatment recurrent or persistent endometrial carcinoma: A study by the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2008;111:22–6.

26. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B. et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study by the study. *Gynecol Oncol* 2003;88:277–81.
27. Ball H.G., Blessing J.A., Lentz S.S. et al. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;62(2): 278–81.
28. Wartmann M., Altmann K.H. The biology and medicinal chemistry of epothilones. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2002;2:123–48.
29. Longley D.B., Johnston P.G. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol* 2005;205:275–92.
30. Chien A.J., Moasser M.M. Cellular mechanisms of resistance to anthracyclines and taxanes in cancer: Intrinsic and acquired. *Semin Oncol* 2008;35 (Suppl 2):1–14.
31. Lee F.Y.F., Camuso A., Castenada S. et al. Preclinical studies of ixabepilone (BMS-247550) demonstrate optimal antitumor activity against both chemotherapy-sensitive and -resistant tumor types. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2006;47:119, abstr. 503.
32. Perez E.A., Lerzo G., Pivot X. et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 2007;25:3407–14.
33. Thomas E., Tabernero J., Fournier M. et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analogue, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3399–406.
34. Roche H., Yelle L., Cognetti F. et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analogue, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:3415–20.
35. Dizon D.S., Blessing J.A., McMeekin D.S. et al. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group trial 129-P. *J Clin Oncol* 2009;27:3104–8.
36. Oza A.M., Elit L., Provencher D. et al. A phase II study of temsirolimus (CCI-779) in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer previously treated with chemotherapy: NCIC CTG IND 160b. *J Clin Oncol* 2008; 26S (Suppl), abstr. 5516.
37. Colombo N., McMeekin S., Schwartz P. et al. A phase II trial of the mTOR inhibitor AP23573 as a single agent in advanced endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007;25 (Suppl), abstr. 5516.
38. Slomovitz B.M., Lu K.H., Johnston T. et al. A phase II study of oral mammalian target of rapamycin mTOR inhibitor, RAD001 (everolimus), in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl), abstr. 5502.
39. Oza A.M., Poveda A., Clamp A. R. et al. A randomized phase II (RP-2) trial of ridaforolimus (R) compared with progestin (P) or chemotherapy (C) in female adult patients with advanced recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):334 (abstr. 5009).
40. Mackay H., Welch S., Tsao M. S. et al. Phase II of oral ridaforolimus in patients with metastatic and/or locally advanced recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):335 (abstr. 5013).
41. Meyer L.A., Slomovitz B. M., Djordjevic B. et al. The search continues: Looking for predictive biomarkers for response mTOR inhibitor in endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29, Issue 15s (suppl):336 (abstr. 5016).
42. Slomovitz B.M., Brown J., Johnston T. A. et al. A phase II study of everolimus with letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl):335 (abstr. 5012).
43. Fleming G.F. Filiaci V.L., Hanjani P. et al. Hormone therapy plus temsirolimus for endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl):335 (abstr. 5014).
44. Gehrig P.A., Bae-Jump V.L. Promising novel therapies for the treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:187–194.
45. Aghajanian C., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II Trial of Bevacizumab in Recurrent or Persistent Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2259–65.
46. Fleming G.F., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):15–20.

Тактика и результаты лечения больных рефрактерным раком яичников

Н.Г. Кормош, К.П. Лактионов

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Наталия Геннадьевна Кормош nkormosh@hotmail.com

Представлен анализ результатов лечения 22 пациенток с рефрактерным раком яичников. Показано, что последовательное лечение активными не кросс-резистентными химиопрепаратами у больных рефрактерным раком яичников позволяет увеличить медиану общей выживаемости до 12,5 мес во всей группе, а у 36 % больных достичь длительной стабилизации с медианой выживаемости 22,3 мес.

Ключевые слова: рефрактерный рак яичников, тактика лечения, выживаемость

Management and results of treatment of patients with refractory ovarian cancer

N.G. Kormosh, K.P. Laktionov

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

The results of observation of 22 patients with refractory ovarian cancer were analyzed. The usefulness of chemotherapy the second and subsequent lines of treatment is shown. Sequential treatment by not cross-resistant chemotherapy allows increase median survival up to 12.5 months in general group. In 36 % of patients with good performance status prolonged stabilization of disease with median overall survival of 22.3 months was achieved.

Key words: refractory ovarian cancer, management of treatment, survival

Введение

По стандартизованным показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями в 2007 г. рак яичников занимает 7-е место и составляет 11 случаев на 100 тыс. женщин, а по смертности — 4-е место (5,9 на 100 тыс.). За последние 5 лет заболеваемость увеличилась на 4,1 %, а смертность снизилась на 3,3 %. У 39,9 % пациенток диагностирована III стадия, а у 21,6 % — IV стадия заболевания. Летальность на первом году после постановки диагноза снизилась до 27,4 % по сравнению с 34,8 % в 1997 г. [1]. Основными причинами смертности в ранние сроки после постановки диагноза является рефрактерность к лечению больных с диссеминированным раком, а также осложнения от агрессивного противоопухолевого лечения. Группа больных платинопорефрактерным раком яичников выделена по критерию отсутствия эффекта от химиотерапии (ХТ) 1-й стандартной линии. Данная группа больных включает до 25 % всех больных диссеминированным раком и имеет самый неблагоприятный прогноз по ответу на 2-ю линию ХТ и продолжительности жизни [2]. Это наиболее сложная категория пациенток, поскольку лечение проводится на фоне прогрессирования и, следовательно, различной степени выраженности как симптомов основного заболевания, так и различных органных и метаболических нарушений.

Больные этой группы также требуют активной симптоматической терапии и коррекции психоэмоциональной сферы.

На сегодняшний день в клинической практике нет надежных критериев для предсказания эффективности ХТ, но имеется широкий выбор активных цитостатиков. Однако эффективность любого препарата во 2-й и последующих линиях ХТ не превышает 30 %, а медиана времени до прогрессирования составляет около 4 мес, поэтому выбор химиопрепарата определяется его токсичностью и побочными эффектами. Учет всех этих параметров в конкретной ситуации ведет, с одной стороны, к индивидуализации лечения, а с другой — значительно осложняет формирование групп для научного исследования. В связи с этим тактика дальнейшего лечения больных с прогрессированием на фоне ХТ 1-й линии не определена, а данные литературы противоречивы. Существует мнение о нецелесообразности проведения ХТ 3-й и более линий у исходно рефрактерных к препаратам платины больных, однако есть работы, указывающие на эффективность использования различных групп препаратов не только с учетом контроля симптомов заболевания и качества жизни, но и отдаленных результатов.

Цель исследования — определение целесообразности проведения ХТ 2–4-й линий у больных рефрактерным диссеминированным раком яичников.

Материалы и методы

В исследование были включены 95 первичных больных распространенным эпителиальным раком яичников, находившихся на лечении в клинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 по 2007 г. Из них 5 пациенток противоопухолевого лечения не получали, остальные были пролечены по принятым в данный период времени методикам. У всех больных 1-я линия ХТ включала производные платины. У 22 (23 %) пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне ХТ 1-й линии. Эти наблюдения включены в настоящий анализ.

У всех больных диагноз был верифицирован гистологически. Стадия заболевания определялась на основании данных обследования и интраоперационных находок. Эффект лечения оценивался по модифицированным RECIST-критериям (оценка опухолевых проявлений с помощью ультразвукового томографа, проведенная одним специалистом с использованием одного аппарата). Прогрессирование заболевания определялось как увеличение на 20 % и более суммы диаметров контрольных очагов и/или появление новых на протяжении всего периода наблюдения. Стабилизация заболевания определялась как изменение суммы максимальных размеров контрольных очагов в диапазоне: рост < 20 %, уменьшение < 30 %. Стабилизация считалась значимой при ее продолжительности более 8 нед. Эффект признавался частичным при уменьшении суммы диаметров контрольных очагов ≥ 30 %.

До каждого курса ХТ 2-й и последующих линий мы оценивали больных клинически, и при наличии признаков прогрессирования, но при сохранении хорошего общего состояния (ECOG 0–2) и желании пациентки продолжить лечение назначался иной режим лечения.

Критерием оптимальной циторедуктивной операции считался размер остаточной опухоли < 1 см.

Для оценки площади поражения брюшины опухолевыми диссеминациями вся брюшина разделена на 4 условные единицы (у. е.) площади: париетальная, висцеральная, малый таз и диафрагма. При этом тотальный канцероматоз брюшины соответствовал 4 у. е. поражения, а опухолевые изменения брюшины в пределах 1 области — 1 у. е.

Общая продолжительность жизни рассчитывалась от даты верификации диагноза до даты смерти, общая длительность стабилизации — как сумма длительности стабилизации на каждой линии ХТ. Длительность периода без лечения определялась от даты последнего курса ХТ до даты смерти.

Характеристика больных рефрактерным раком яичников. Средний возраст больных на момент постановки диагноза составлял 55,8 года (38–77 лет). Жалобы на боли предъявляли 6 пациенток, на наличие опухолевого образования и увеличение живота в размерах — 14, на нарушение работы кишечника — 2.

У 11 (50 %) пациенток наблюдались сочетанные хронические сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистые — у 3, почечная патология — у 2, хронический холецистопанкреатит — у 2, хронический колит — у 2, персистирующий гепатит В — у 1 пациентки, и только у 1 больной не отмечено сопутствующих заболеваний.

Сопутствующие гинекологические заболевания: сочетанный эндометриоз — у 2 больных, миома матки — у 2, рецидивирующая гиперплазия эндометрия — у 1 больной, 2 пациентки страдали первичным бесплодием.

Средний возраст менархе составил 13,8 года. На момент установления диагноза рака яичников 4 больные находились в репродуктивном возрасте, остальные 18 — в состоянии менопаузы. Количество беременностей колебалось в широких пределах: от 1 до 21, в среднем 4,8; количество родов — в среднем 1,5 (1–3). Возраст наступления менопаузы в среднем составлял 47,8 года.

У 3 больных этой группы рак яичников диагностирован как метакронный рак: в анамнезе рак молочной железы был у 2, рак толстой кишки — у 1 пациентки.

Размеры первичной опухоли яичников составляли в среднем 13,4 (4–30) см. Четвертая стадия диагностирована у 5 пациенток с опухолевым плевритом, который у одной сочетался с отдаленными метастазами в печени, у 2 пациенток — с поражением забрюшинных и лимфатических узлов (ЛУ) средостения. У 15 больных диагностирована III стадия процесса преимущественно за счет массивного поражения брюшины ($n = 13$), а у 2 пациенток имелись также ультразвуковые признаки поражения регионарных ЛУ. У 2 пациенток с предполагаемым раком на ранней стадии диагностированы IIВ и IIIА стадии процесса по результатам ревизии брюшной полости и гистологическому исследованию биоптатов брюшины.

У 17 пациенток выявлен асцит (объем жидкости от 3 до 10 л), причем 11 из них требовалась неоднократная эвакуация жидкости. Объем жидкости, обнаруженной в плевральной полости у 5 пациенток, колебался от 1 до 2,5 л, во всех случаях потребовалась ее эвакуация из-за выраженной дыхательной недостаточности.

С учетом распространенности опухолевого процесса и тяжести сопутствующих заболеваний у 11 больных решено начать лечение с ХТ. Оставшимся 11 пациенткам на первом этапе комбинированного лечения проведены операции.

Характеристика больных, оперированных на первом этапе комбинированного лечения. Средний размер первичной опухоли составлял 15,7 (5–30) см. Во всех случаях опухоль была неподвижна относительно тазовых структур за счет инфильтративного роста. По консистенции первичная опухоль была солидной в 6 случаях, кистозной — в 1, в остальных — кистозно-солидной.

Таблица 1. Объем оперативных вмешательств, выполненных больным рефрактерным раком яичников на первом этапе комбинированного лечения

Объем операции	Общее число операций	Число оптимальных циторедукций
Биопсия опухоли	1	—
Двусторонняя аднексэктомия	4	—
Резекция большого сальника	1	—
Надвлагалищная ампутация матки с придатками	1	—
Надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника	4	1
Итого	11	1

В 3 случаях отмечены явления некроза опухоли. Метастазы в большом сальнике обнаружены в 10 случаях, по париетальной брюшине — в 6, по висцеральной — также в 6, по диафрагме — в 7 наблюдениях. Средняя площадь поражения брюшины составила 2,7 у. е. площади (1–4), средний размер метастазов по брюшине — 1,8 (0,5–4,0) см. У 3 пациенток метастазы по брюшине об-

разовали массивные опухолевые инфильтраты, у остальных имелись многочисленные отдельные метастазы. По морфологической структуре опухоли были представлены аденокарциномой: у 7 пациенток — серозно-сосочкового типа, у 2 — муцинозного, у 2 — эндометриоидного типа. У 7 пациенток опухоль состояла из клеток различной степени дифференцировки, у 2 — преимущественно из высокодифференцированных и еще у 2 — низкодифференцированных. Объем выполненных операций представлен в табл. 1.

Только у 1 больной объем выполненного оперативного вмешательства признан оптимальным, средний размер остаточной опухоли в остальных случаях составлял 8,9 (4–20) см. Средняя интраоперационная кровопотеря составила 430 (250–1000) мл. В послеоперационном периоде у 4 пациенток не отмечено осложнений, у остальных 7 развились осложнения, требующие интенсивной терапии: почечная недостаточность — у 1, септическое состояние — у 2, тромбоз глубоких вен нижних конечностей — у 2, длительный парез кишечника — у 1, сочетанные — у 1 больной.

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев оперативное удаление всех, даже крупных опухолевых узлов не представлялось возможным ввиду наличия массивных опухолевых инфильтратов или многочисленных метастазов по брюшине, наличия конгломерата в малом тазу с опухолевой инфильтрат-

Таблица 2. Первая линия ХТ у пациенток с рефрактерным раком яичников, у которых лечение начато с операции (n = 11)

Схема ХТ	Интервал операция — ХТ, дни	Число курсов ХТ	Средний интервал между курсами ХТ, дни	Максимальный эффект
РС/СС	7	5	31	Ст
РС	10	7	28	Ст
САР	21	5	29	Ст
САР	19	6	29	Ст
САР	15	6	27	Ст
СС	18	5	29	Ст
СС	12	4	27	Ст
СС	8	1	—	Пр
С	22	3	32	Ст
С	45	3	23	Ст
ТС	26	4	30	Ст
Медиана	18	4,5	29	

Примечание. РС — цисплатин 100 мг/м² + циклофосфан 750 мг/м²; СС — карбоплатин АИС-5 + циклофосфан 750 мг/м²; САР — цисплатин 50 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м²; С — карбоплатин АИС-6; ТС — паклитаксел 135 мг/м² и карбоплатин АИС-5; Пр — прогрессирование; Ст — стабилизация

цией тазовых структур, при опухолевом поражении большого сальника с врастанием в переднюю брюшную стенку или петли кишечника.

В послеоперационном периоде всем больным назначалась ХТ. Во всех случаях схема лечения включала препараты платины (табл. 2). Карбоплатин АУС-6 в монорежиме получали 2 пациентки; во всех остальных случаях проводилась поли-ХТ. Наиболее часто применялась схема карбоплатин АИС-5 + циклофосфан 750 мг/м² — 4 пациентки, из которых одной 1-й курс ХТ проведен цисплатином 100 мг/м² + циклофосфаном 750 мг/м², в дальнейшем пациентка переведена на карбоплатин из-за развития почечной недостаточности.

Послеоперационная ХТ в среднем проводилась через 18 дней после операции, только в 1 случае этот интервал составил 45 дней из-за развития сочетанных послеоперационных осложнений.

Общее число курсов ХТ 1-й линии было различным — от 1 до 7, в среднем 4,5. Интервалы между курсами составляли в среднем 29 (23–33) дней. Максимальный эффект лечения — стабилизация — получен у большинства больных, и только в 1 случае наблюдалось прогрессирование заболевания после проведения первого курса ХТ.

Характеристика больных рефрактерным раком яичников, получавших ХТ на первом этапе комбинированного лечения. Из 11 больных рефрактерным раком яичников 3 пациентки не были оперированы: 2 больные после 4 курсов ХТ умерли от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне прогрессирования основного заболевания, 1 пациентка с прогрессированием заболевания после 4-го курса ХТ 1-й линии продолжила ХТ 2-й линии, не достигнув по данным обследования операбельного состояния.

Оставшимся 8 женщинам выполнена промежуточная циторедуктивная операция. Все эти больные в 1-й линии получали ХТ производными платины: в комбинации с таксанами — 1 пациентка, с антрациклинами и циклофосфаном — 2, циклофосфаном — 5 (табл. 3). Нарушений интенсивности неoadьювантной ХТ, как по дозам химиопрепаратов, так и связанных с увеличением интервалов между курсами, не отмечено. Клинически эффект предоперационной ХТ расценен как частичная регрессия в 6 случаях, как стабилизация — в 2.

Интраоперационная характеристика бо льных. Средний размер опухолевого конгломерата в малом тазу составлял 9,1 (6–15) см. В 5 случаях опухоль была неподвижна относительно тазовых структур за счет опухолевой инфильтрации ($n = 3$) и спаечного процесса ($n = 2$). По консистенции первичная опухоль была солидной в 4 случаях, кистозной — в 1, в остальных — кистозно-солидной. В 4 случаях отмечены признаки некроза опухоли. Метастазы в большом сальнике обнаружены во всех 8 случаях. Диссеминаты по

Таблица 3. Неoadьювантная ХТ, проведенная пациенткам с рефрактерным раком яичников ($n = 8$)

Схема неoadьювантной ХТ	Число курсов ХТ	Максимальный эффект	Средний интервал между курсами ХТ
САР	3	ЧР	29
САР	3	ЧР	28
ТС	3	ЧР	21
СС	2	ЧР	30
СС	3	Ст	28
СС	5	ЧР	24
СС	2	Ст	21
РС	4	ЧР	23
Медиана	4,6		26

Примечание. САР — цисплатин + доксорубин + циклофосфан; ТС — таксол + карбоплатин; СС — карбоплатин + циклофосфан; РС — цисплатин + циклофосфан; ЧР — частичная регрессия; Ст — стабилизация.

брюшине малого таза также выявлены у всех пациенток, по париетальной брюшине — в 4 случаях, по висцеральной — также в 4, по диафрагме — в 5 наблюдениях. Средняя площадь поражения брюшины составила 2,6 (1–4) у. е. площади. Средний размер метастазов по брюшине составил 1,6 (0,1–4) см. У 2 пациенток метастазы по брюшине образовали массивные опухолевые инфильтраты. У 7 больных имела место серозная аденокарцинома, у 1 — муцинозная. Степень дифференцировки опухоли оценена у 6 пациенток: преобладали опухоли умеренной степени дифференцировки — 4 случая, у 2 больных выявлены низкодифференцированные опухоли.

Только в 1 случае объем выполненного оперативного вмешательства признан оптимальным (табл. 4),

Таблица 4. Объем оперативных вмешательств, выполненных пациенткам с рефрактерным раком яичников на 2-м этапе комбинированного лечения

Операция	Число операций	Число оптимальных циторедукций
Биопсия опухоли	2	–
Двусторонняя аднексэктомия	1	–
Надвлагалищная ампутация/эксцизия матки с придатками, резекция большого сальника	5	1
Итого	8	1

Таблица 5. Послеоперационная ХТ у пациенток с рефрактерным раком яичников, получавших неоадъювантную ХТ (n = 8)

Схема ХТ	Интервал от предоперационного до послеоперационного курса ХТ, дни	Число курсов ХТ	Средний интервал между курсами ХТ	Максимальный эффект	Общее число курсов ХТ 1-й линии
САР	62	4	30	Ст	7
САР	65	2	32	Пр	5
ТС	34	3	25	Пр	6
СС	63	2	33	Пр	4
СС	41	1	–	Пр	6
СС	35	2	26	Пр	4
Т	32	1	–	Пр	3
РС	37	1	–	Пр	5
Медиана	39	2	30		5

Примечание. САР — цисплатин + доксорубин + циклофосфан; ТС — таксол + карбоплатин; СС — карбоплатин + циклофосфан; Т — паклитаксел; РС — цисплатин + циклофосфан; Ст — стабилизация; Пр — прогрессирование.

средний размер остаточной опухоли в остальных случаях составил 5,2 (2–15) см. Лечебный патоморфоз в 1 случае расценен как выраженный, в 5 случаях — как слабый, у 2 пациенток — как умеренный. Средний объем кровопотери за время операции составил 620 (250–3000) мл. В послеоперационном периоде только у 1 больной развились осложнения, требующие интенсивной терапии (преходящее нарушение мозгового кровообращения), в остальных 7 случаях осложнений не наблюдалось.

Таким образом, в этой подгруппе больных неоадъювантная ХТ, проведенная с клиническим эффектом в виде частичной регрессии и стабилизации, недостаточна для выполнения оптимальной циторедукции. Более того, данные предоперационного обследования практически во всех случаях не соответствовали интраоперационной оценке опухолевого процесса.

В послеоперационном периоде только у 1 больной с неоптимальной циторедукцией и слабым лечебным патоморфозом клеток опухоли изменена схема ХТ. Остальным пациенткам продолжена ХТ 1-й линии, при этом количество послеоперационных курсов ХТ было от 1 до 4. Только у 1 больной максимальный эффект расценен как стабилизация, в остальных случаях наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне лечения. Нарушений интенсивности лечения не отмечено как по дозам химиопрепаратов, так и по интервалам между курсами. У 3 больных интервал от предоперационного до послеоперационного курса ХТ составил > 60 дней, у остальных пациенток — от 32 до 41 дня (табл. 5).

Таким образом, у больных, получавших неоадъювантную ХТ с частичным клиническим эффектом, со слабым или умеренным лечебным патоморфозом при наличии остаточной опухоли продолжение лечения по той же схеме ведет к прогрессированию заболевания.

Учитывая неоптимальный характер операции практически у всех наблюдаемых, для анализа результатов 2-й и последующих линий ХТ мы отказались от деления больных на подгруппы в зависимости от начального метода лечения и объединили их в одну группу (табл. 6).

При оценке 1-й линии ХТ во всей группе отмечено, что только у 1 больной прогрессирование заболевания выявлено после 1 курса ХТ, в дальнейшем опухоль у нее оказалась также рефрактерна к другим химиопрепаратам. Остальным пациенткам проведено в среднем 4,6 курса ХТ 1-й линии. Таким образом, только у 1 (4,5%) больной отмечена исходная рефрактерность к ХТ производными платины, у остальных пациенток, как оперированных на первом этапе комбинированного лечения, так и получающих неоадъювантную ХТ, толерантность развивалась на фоне терапии.

Как видно из табл. 6, из 22 пациенток, рефрактерных к 1-й линии ХТ производными платины, 18 получили ХТ 2-й линии, 12 — ХТ 3-й линии, 5 — ХТ 4-й линии. Максимальный эффект, достигнутый на фоне лечения, — стабилизация. На фоне ХТ 2-й линии стабилизация заболевания длительностью 12–32 нед достигнута у 7 (38,9%) больных. На фоне ХТ 3-й линии длительная стабилизация (16 и 28 нед) наблюдалась у 2 (16,6%) больных, получавших гемзар. На фоне

Таблица 6. ХТ 1-й и последующих линий, проведенная пациенткам с рефрактерным раком яичников (n = 22)

Схема ХТ 1-й линии	Макс. эффект 1-й линии	Схема ХТ 2-й линии	Макс. эффект 2-й линии	Схема ХТ 3-й линии	Макс. эффект 3-й линии	Схема ХТ 4-й линии	Макс. эффект 4-й линии
САР	ЧР/Ст	Т	Пр	Гемзар	Пр	Нет	
САР	ЧР/Пр	Т	Ст	Гемзар	Пр	Нет	
СС	Ст	Нет		Нет		Нет	
ТС	ЧР/Пр	РИ	Пр	Нет		Нет	
РС	Ст	ТА	Ст	Тио-теф	Пр	Нет	
САР	Ст	Т	Пр	Нет		Нет	
СС	Ст	Нет		Нет		Нет	
САР	Ст	Т	Пр	Гемзар	Пр	Нет	
С	Ст	Нет		Нет		Нет	
СС	Ст	Т	Пр	Нет		Нет	
РС	Ст	Т	Ст	Гемзар	Пр	Нет	
С	Ст	Нет		Нет		Нет	
ТС	Ст	Гексален	Ст	Гемзар	Пр	Тио-теф	Пр
СС	ЧР/Пр	Т	Пр	Нет		Нет	
САР	Ст	ТС	Ст	Гемзар	Ст	7 мес без ХТ	
СС	Ст/Пр	Т	Пр	Топотекан	Пр	Элоксатин	Пр
СС	Ст	Гемзар	Ст	Топотекан	Пр	Нет	
СС	Пр	ТР	Пр	Р+топотекан+А	Пр	С+ифосфамид	Пр
СС	ЧР/Пр	Т	Пр	нет		Нет	
РС	ЧР/Пр	Т	Ст	Гемзар	Ст	Топотекан	Пр
СС	Ст/Пр	ТА	Пр	Гемзар	Пр	Этопозид	Ст
СС	Ст	Т	Пр	Нет		Нет	

Примечание. САР — цисплатин + доксорубин + циклофосфан; СС — карбоплатин + циклофосфан; ТС — паклитаксел + карбоплатин; Т — паклитаксел; РИ — цисплатин + ифосфамид; ТА — паклитаксел + доксорубин; ТР — паклитаксел + цисплатин; Р + топотекан + А — цисплатин + топотекан + доксорубин; ЧР — частичная регрессия; Ст — стабилизация; Пр — прогрессирование.

ХТ 4-й линии стабилизация болезни длительностью 32 нед (пероральный этопозид) отмечена у 1 больной.

Из 8 пациенток, ответивших на лечение, у 2 наблюдалась стабилизация заболевания последовательно на фоне ХТ 2-й и 3-й линий, у остальных (75%) только на фоне одной линии.

Таким образом, последующая ХТ у больных рефрактерным раком яичников паллиативна, вероятность ответа на ХТ уменьшается от линии к линии, а чув-

ствительность к лечению сохраняется преимущественно к одному препарату. Поскольку на сегодняшний день мы не имеем возможности до начала терапии судить об индивидуальной чувствительности к химиопрепаратам, лечение таких больных носит эмпирический характер.

Медиана продолжительности жизни во всей группе составила 12,5 (3,9–46,7) мес. Медиана продолжительности жизни у больных, ответивших на лечение на

Таблица 7. Сравнительный анализ пациенток с рефрактерным раком яичников со стабилизацией и без таковой на фоне ХТ 2-й и последующих линий

Параметр	Медиана (диапазон)		p (критерий Манна–Уитни)
	Больные без стабилизации (n = 14)	Больные со стабилизацией (n = 8)	
Общая длительность стабилизации, мес	5,0 (0,0–7,3)	13,0 (10,2–35,1)	0,0001
Длительность периода без лечения, мес	1,8 (0,2–6,9)	3,3 (0,8–7,7)	0,031
Общая продолжительность жизни, мес	9,1 (3,8–14,8)	22,3 (12,6–46,7)	0,0003
Число проведенных курсов ХТ	6,5 (3–10)	13,5 (12–24)	0,0001
Число линий ХТ	2,0 (1–4)	4,0 (3–8)	0,0033
Число эффективных курсов ХТ	4,5 (0–7)	11,0 (10–16)	0,0001
Число неэффективных курсов ХТ	2,0 (0–5)	2,0 (1–9)	

фоне ХТ любой линии, составила 22,3 (12,6–46,7) мес, у пациенток, не ответивших на лечение, — 9,1 (3,9–14,8) мес.

Медиана продолжительности жизни больных, не получавших противоопухолевую терапию, составила 5,2 мес (2 нед — 12 мес).

Клиническая значимость стабилизации у пациенток с рефрактерным раком яичников. В процессе лечения у 8 (36,4 %) из 22 пациенток с рефрактерным раком яичников наблюдалась длительная стабилизация. Для того чтобы понять, имеет ли полученный эффект клиническую значимость, был проведен сравнительный анализ продолжительности жизни, длительности стабилизации, а также периода без лечения (табл. 7).

Общая продолжительность жизни была различной — от 3,9 до 46,7 мес. Средняя продолжительность жизни без лечения составила 2,9 (0,2–7,8) мес, что равнялось в среднем 25 (1,6–48,8) % общей продолжительности жизни. Это свидетельствует о медленном течении заболевания у отдельных больных, как на фоне проводимой ХТ, так и без нее.

Проведен корреляционный анализ полученных данных. Общая продолжительность жизни коррелировала с общей длительностью стабилизации ($r = 0,8$; $t = 6,7$; $p = 0,000002$), с временем без ХТ ($r = 0,69$; $t = 4,32$; $p = 0,0003$), с общим количеством курсов ХТ ($r = 0,92$; $t = 10,8$; $p = 0,000000$), с количеством линий ХТ ($r = 0,75$; $t = 5,16$; $p = 0,00005$). Таким образом, мы проводим больше курсов и линий ХТ тем больным, у кого продолжительность жизни больше, и именно в этой группе больных больше шансов достичь длительной стабилизации. Другими словами, при эмпирическом подходе к назначению ХТ следует учитывать, что чем менее агрессивно протекает заболевание, тем больше у больного шансов получить эффективную ХТ с увеличением продолжительности жизни.

Неизбежно возникает вопрос: каковы причины и сроки смерти этих больных после окончания последнего курса ХТ?

Семь пациенток умерли в течение 1 мес после окончания последнего курса ХТ. Основными причинами смерти были: инфаркт миокарда ($n = 2$), тромбоэмболия легочной артерии ($n = 2$), инсульт, тонкокишечная непроходимость, пневмония на фоне фебрильной нейтропении. Остальные больные умерли в сроки от 1,5 до 7,7 мес от последнего курса ХТ. Причины смерти по результатам вскрытия установлены в 10 случаях: метастазирование в головной мозг ($n = 1$), печеночная недостаточность ($n = 2$), толстокишечная непроходимость ($n = 5$), почечная недостаточность ($n = 2$). У 5 больных вскрытие не проводилось, однако на основании медицинской документации и наблюдения врача по месту жительства основной причиной смерти была указана кахексия на фоне прогрессирования основного заболевания.

Как показал анализ данных 7 больных, умерших в течение 1 мес от последнего курса ХТ, общая выживаемость равнялась 3,9–12,6 мес. В течение первого полугодия умерли 4 (57 %) пациентки, из них 3 на фоне ХТ 1-й линии, и 1 больная на фоне ХТ 4-й линии, причиной смерти были тромботические осложнения. Три пациентки умерли в течение второго полугодия на фоне ХТ 2–3-й линий, при этом причинами смерти были инфаркт миокарда ($n = 1$), кишечная непроходимость ($n = 1$), пневмония на фоне фебрильной нейтропении ($n = 1$).

Анализ данных больных, умерших в сроки $> 1,5$ мес от последнего курса ХТ, показал общую выживаемость, равную 5,5–46,7 мес. Практически это были пациентки, у которых дальнейшее проведение ХТ признано нецелесообразным. В этой подгруппе только 1 больная скончалась в течение первых 6 мес от начала лечения на фоне ХТ 1-й линии, 4 пациентки умерли в течение второго полугодия на фоне ХТ 2-й линии, остальные 10

больных умерли в течение 2–3 лет лечения, преимущественно на фоне ХТ 3–4-й линий.

Таким образом, больные не доживали до очередного курса ХТ преимущественно из-за тромбоосложнений в течение первых 6 мес от начала лечения. А больные, у которых ХТ была исчерпана, умирали в основном из-за полиорганной недостаточности в более поздние сроки.

Агрессивное течение заболевания у больных с рефрактерными опухолями определяется не только скоростью прогрессирования, но и развитием паранеопластических процессов, в частности тромбоосложнений.

Выводы

1. У пациенток с диссеминированным раком яичников рефрактерность к ХТ 1-й линии преимущест-

венно вторична и развивается на фоне лечения. Исходная первичная рефрактерность наблюдалась у 1 из 22 пациенток (4,5%).

2. Максимальный эффект ХТ 2-й и последующих линий у больных рефрактерным раком яичников — стабилизация.

3. Резистентность к ХТ 1-й линии препаратами платины не означает мультирезистентности. Последовательное лечение не кросс-резистентными химиопрепаратами больных рефрактерным раком яичников позволила увеличить медиану продолжительности жизни до 12,5 мес во всей группе, а в 36% случаев достичь длительной стабилизации с медианой продолжительности жизни 22,3 мес при сохранении общего удовлетворительного состояния.

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 2007 г. Вестник РОНЦ

им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; 20(3) (прил.1).

2. Кедрова А.Г. Персистирующий рак

яичников: активная тактика лечения. Материалы X Российского онкологического конгресса. Москва, 2006.

Лечение больных с метастазами рака яичников в головном мозге: клиническое наблюдение

В.Б. Карахан, Д.Р. Насхлеташвили, Н.В. Севян

РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили Nas-david@yandex.ru

При выборе схем химиотерапии (ХТ) у больных с метастатическим поражением головного мозга в первую очередь традиционно учитывают способность препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Препараты паклитаксел и карбоплатин обладают низкой способностью проникновения через ГЭБ при нормальном его состоянии. В настоящее время существуют экспериментальные и клинические доказательства нарушения функции ГЭБ при метастазах в головном мозге. Представленный клинический случай служит еще одним доказательством успешного применения стандартных подходов в выборе схем ХТ при рецидивах болезни у больных платиночувствительным раком яичников в ситуации, когда болезнь рецидивирует и прогрессирует в виде метастатического поражения головного мозга. Также показано эффективное использование комбинированного лечения: ХТ в сочетании с лучевыми методами лечения (стереотаксическая радиохirurgия и традиционная лучевая терапия на весь головной мозг) — с достижением полной регрессии опухолевого процесса у больной раком яичников с метастатическим поражением головного мозга.

Ключевые слова: головной мозг, метастазы, рак яичников, химиотерапия

Treatment of patients with brain metastases from ovarian cancer: clinical observation

V.B. Karakhan, D.R. Naskhletashvili, N.V. Sevyan

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

The capacity of drugs to penetrate across the blood-brain barrier (BBB) is primarily traditionally taken into account on choosing chemotherapy (CT) regimens for patients with brain metastatic involvement. Paclitaxel and carboplatin have a low ability to cross the BBB in its normal state. As of now, there is experimental and clinical evidence for BBB dysfunction in brain metastases. The described case serves as another evidence for the successful application of standard approaches to choosing CT regimens for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer when the disease recurs and progresses as brain metastatic involvement. The authors also show the effective use of combination treatment: CT in combination with radiation treatments (stereotactic radiosurgery and conventional whole brain radiotherapy) with complete tumor regression being achieved in a patient with ovarian cancer and brain metastatic involvement.

Key words: brain, metastases, ovarian cancer, chemotherapy

Метастазы злокачественных опухолей в центральную нервную систему (ЦНС) развиваются у пациентов в 20–25% наблюдениях. Наиболее часто в ЦНС метастазируют рак легкого, молочной железы, почки, желудочно-кишечного тракта и меланома. Метастазы рака яичников (РЯ) в головном мозге клинически проявляются относительно редко (1–2% случаев). Вероятно, это связано с прогрессированием основного заболевания, которое приводит к смерти больных от осложнений еще до развития метастазов в головном мозге [1–4].

Ниже представлено клиническое наблюдение пациентки с церебральным метастазом РЯ, получившей комбинированное лечение — химио- (ХТ) и лучевую (ЛТ) терапию.

Пациентка Д., 71 года. Клинический диагноз: РЯ Т3N0M0, IIIC стадия заболевания. Метастазы по брюшине, в большом сальнике.

Анамнез заболевания: 05.02.2008 г. больной выполнена экстирпация матки с придатками. В период с 05.03.2008 г. по 18.06.2008 г. проведено 6 курсов ХТ по схеме паклитаксел + карбоплатин. В феврале 2010 г. отмечено прогрессирование заболевания: метастаз в правую теменную долю головного мозга, размеры очага — 3,1 × 2,7 см (рис. 1). В неврологическом статусе — левосторонний гемипарез (3 балла), когнитивные нарушения.

В период с 26.02.2010 г. по 24.06.2010 г. пациентка получила 6 курсов поли-ХТ (ПХТ) по схеме паклитаксел + карбоплатин. Частичная регрессия метастаза зарегистрирована уже после 2-го курса ХТ (по данным МРТ-исследования головного мозга отмечено уменьшение метастатического очага более чем на 50%). Уровень СА-125 — 30 ЕД/мл (до начала лечения — 330 ЕД/мл). Неврологическая симптоматика значительно регрессировала (восстановились двигательные функции).

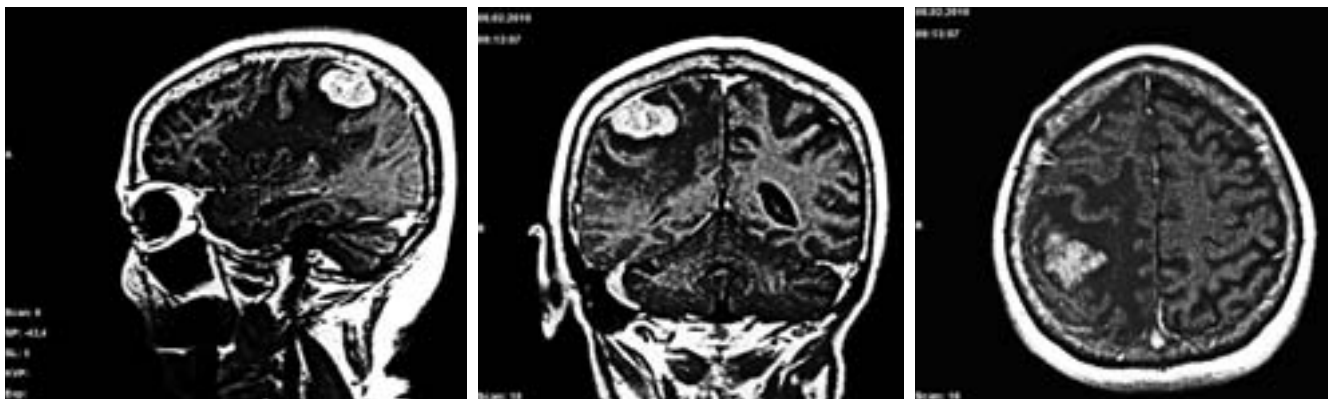


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма (МРТ) головного мозга от 08.02.2010 г.



Рис. 2. МРТ головного мозга от 22.06.2010 г. (после 4-го курса ХТ)



Рис. 3. МРТ головного мозга от 14.07.2010 г. (после 6-го курса ХТ)



Рис. 4. МРТ головного мозга от 13.08.2010 г. (после 6-го курса ХТ и стереотаксической радиохирургии)

После проведения 3-го курса ХТ размеры метастаза составили $1,6 \times 1,1$, после 4-го — $1,3 \times 0,5$ (рис. 2), после 6-го — $0,5 \times 0,2$ см (рис. 3).

В августе 2010 г. больной была проведена стереотаксическая радиохирургия на область метастаза (суммарная очаговая доза — СОД 26 Гр), после чего зафиксирована полная регрессия опухоли (рис. 4). Неврологическая симптоматика полностью регрессировала. Содержание СА-125 составило 25 ЕД/мл.

В дальнейшем в период с 15.09.2010 г. по 12.10.2010 г. пациентка получила курс ЛТ на весь головной мозг: разовая очаговая доза — Р ОД 2 Гр, СОД 40 Гр. После окончания лечения по данным клинического обследования подтверждена полная регрессия заболевания. Уровень СА-125 — 25 ЕД/мл. Продолжительность жизни пациентки от начала основного заболевания по настоящее время составляет 3 года 4 мес. Продолжительность жизни после выявления метастаза в ЦНС — 1 год 4 мес с достижением полной регрессии заболевания.

В связи с приведенным выше клиническим наблюдением возникает вопрос: каковы возможные медиана выживаемости и ответ на проводимую терапию у больных РЯ с метастатическим поражением ЦНС в сравнении с другими пациентами (церебральные метастазы рака легкого, молочной железы, меланомы). Так, медиана выживаемости больных с церебральными метастазами зависит от биологических особенностей опухоли, чувствительности к ХТ и ЛТ. У пациентов с меланомой с метастазами в головном мозге медиана выживаемости низкая и составляет 4–6 мес, а у больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга — достигает 12 мес при применении современных методов лечения. Церебральные метастазы при РЯ развиваются редко, и информация о больных основана только на данных РОНЦ РАМН, полученных в период с 1990 по 2010 г. За этот период было зарегистрировано относительно небольшое (всего 23) число наблюдений, что свидетельствует о недостаточной изученности проблемы. Однако на основании представленного клинического примера, даже несмотря на редкость указанной патологии, можно предположить, что выживаемость данной группы больных при комбинированном и комплексном лечении может иметь хорошие результаты.

В связи с редкостью этой патологии стандартов лечения для данной группы пациенток в настоящее время нет. Несмотря на то что в литературе описаны случаи метастазирования РЯ в ЦНС, в основном информация о лечении церебральных метастазов больше основана на данных о лечении больных с метастазами в ЦНС рака легкого, молочной железы и меланомы. Лечение этих пациентов, как правило, включает хирургию, ЛТ и ХТ. Существуют доказательства того, что хирургическое лечение в сочетании с ЛТ и ХТ превосходит результаты комбинированного лечения (ХТ + ЛТ) у отдельных групп пациентов при солитарных метастазах в головном мозге (5–9).

Тем не менее использование ХТ без хирургического лечения остается независимым предиктором выживаемости. ХТ часто применяют у больных с распространенным процессом. Следовательно, ХТ может способствовать увеличению выживаемости при экстра- и интракраниальных проявлениях заболевания [10].

При выборе схем ХТ у пациентов с метастатическим поражением головного мозга в первую очередь традиционно учитывают способность препаратов проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Препараты паклитаксел и карбоплатин обладают низкой способностью проникновения через ГЭБ при нормальном его состоянии. В настоящее время существуют экспериментальные и клинические доказательства нарушения функции ГЭБ при метастазах в головном мозге. Описанный выше случай служит еще одним доказательством успешного использования стандартных подходов в выборе схем ХТ при рецидивах у больных платиночувствительным РЯ в ситуации, когда болезнь рецидивирует и прогрессирует в виде метастатического поражения головного мозга.

Заключение

На приведенном примере продемонстрировано эффективное применение комбинированного лечения, ХТ в сочетании с лучевыми методами лечения (стереотаксическая радиохирургия и традиционная ЛТ на весь головной мозг) с достижением полной регрессии опухолевого процесса у больной РЯ с метастатическим поражением головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ромаданов А.П., Зозуля Ю.А., Соснов Ю.Д. Метастатические опухоли головного мозга. Киев, 1973.
2. Barker G.H., Orledge J., Wiltshaw E. Involvement of the central nervous system inpatients with ovarian carcinoma. Br J Cancer 1981;88:690–4.
3. Cormio G., Maneo A., Parma G. et al. Central nervous system metastases inpatients with ovarian carcinoma. Ann Oncol 1995;6:571–4.
4. Li A.J., Karlan B.Y. Genetic factors in ovarian carcinoma. Curr Oncol Rep 2001;3:27–32.
5. Bonnefoi H., A'Hern R.P., Fisher C. et al. Natural history of stage IV epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 1999; 17:767–75.
6. Mayer R.J., Berkowitz R.S., Griffiths C.T. Central nervous system involvement by ovarian carcinoma: A complication of prolonged survival with metastatic disease. Cancer 1978;41:776–83.
7. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. A randomised trial in the surgery of treatment of single metastasis to the brain. N Engl J Med 1990;332:494–500.

8. Rodriguez G.C., Soper J.T., Berchuck A. et al. Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery.

J Clin Oncol 1992;10:1553–60.
9. Wright D.C., Delaney T.F., Buckner J.C. Treatment of metastatic cancer to the brain. In: De Vita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg A.S. eds. Cancer: principles and practice

of oncology. Philadelphia: Lippincott, 1993; p. 2170–86.
10. McGuire W.P., Ozols R.F. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. Semin Oncol 1998;25:340–8.

Первый опыт использования внутрибрюшинной химиотерапии у больных распространенным раком яичников

А.С. Тюляндина, В.Ю. Буйденко, К.И. Жордания, И.В. Паниченко,
В.В. Кузнецов, М.Б. Стенина, С.А. Тюляндин
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Александра Сергеевна Тюляндина atjulandina@mail.ru

Рак яичников (РЯ) характеризуется поздней диагностикой, преимущественно местным распространением опухолевого процесса в пределах брюшной полости и малого таза и относительно высокой чувствительностью к лекарственной терапии. Внутрибрюшинная химиотерапия (ХТ) позволяет создавать более высокие концентрации химиопрепаратов в брюшной полости по сравнению с системной ХТ и, по данным некоторых исследований, улучшает результаты лечения некоторой части больных с минимальными опухолевыми очагами. В связи с этим актуальным представляется освоение методики проведения интраперитонеальной ХТ, в том числе установки внутрибрюшинного порта, разработки режима и определения спектра его токсичности и безопасности.

Материалы и методы. Представлены предварительные результаты пилотного исследования по изучению применения внутрибрюшинной ХТ у 8 больных распространенным РЯ и маточных труб, которым на I этапе были выполнены оперативные вмешательства в оптимальном объеме. Все пациентки получали ХТ по схеме: внутривенное введение паклитаксела (135 мг/м²) в 1-й день, внутрибрюшинное введение цисплатина (75 мг/м²) во 2-й день и внутрибрюшинное введение паклитаксела (60 мг/м²) на 8-й день. Всего планировалось проведение 6 курсов.

Результаты. На момент анализа результатов 5 из 8 больных получили все запланированные курсы ХТ, 3 пациентки продолжают лечение, в том числе у 1 больной внутрибрюшинный порт был удален после 1-го курса ХТ в связи с выраженным фиброзом по ходу внутрибрюшинного катетера, после чего она продолжила лечение по стандартной внутривенной схеме. Среди явлений местной токсичности преобладали боли в животе I–II степени, возникшие после внутрибрюшинных введений химиопрепаратов. Системная токсичность, в том числе гематологическая, была умеренной, ни в одном случае не являлась причиной жизнеопасных осложнений и не приводила к увеличению интервалов между курсами или отказу от внутрибрюшинной ХТ. При медиане времени наблюдения 10,2 (1,9–24,7+) мес у 1 пациентки выявлено прогрессирование болезни через 12 мес после окончания лечения.

Ключевые слова: рак яичников, внутрибрюшинная химиотерапия, паклитаксел, цисплатин

The first experience with intraabdominal chemotherapy in patients with disseminated ovarian cancer

A.S. Tyulyandina, V.Yu. Buidenok, K.I. Zhordania, I.V. Panichenko,
V.V. Kuznetsov, M.B. Stenina, S.A. Tyulyandin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Ovarian cancer (OC) is characterized by its late diagnosis, mainly local tumor dissemination within the abdomen and small pelvis, and a relatively high susceptibility to drug therapy. Intraabdominal chemotherapy (CT) allows the higher intraabdominal drug concentrations to be produced as compared to systemic CT and, according to the data of some investigations, improves the results of treatment in a few patients with minimal tumor foci. In this connection, it is urgent to master the procedure of intraperitoneal CT, including to place an intraabdominal port, to elaborate a regimen, and to determine the spectrum of its toxicity and safety.

Subjects and methods. The paper gives the preliminary results of a pilot trial using intraabdominal CT in 8 patients with disseminated OC and fallopian tubes who have undergone optimal-volume surgical interventions in stage I. All the patients received CT by the scheme:

intravenous paclitaxel (135 mg/m^2) on day 1, intraabdominal cisplatin (75 mg/m^2) on day 2, and intraabdominal paclitaxel (60 mg/m^2) on day 8. A total of 6 courses were scheduled.

Results. At the analysis of the results, 5 out the 8 patients received all the scheduled courses of CT, 3 patients continued treatment, including 1 patient in whom the intraabdominal port was removed after the first course of CT because of significant fibrosis along the intraabdominal catheter, thereafter she continued to be treated by the standard intravenous scheme. Among local toxicity signs, there was a preponderance of grades 1–2 abdominal pains occurring after the intraabdominal administrations of chemotherapy preparations. Systemic toxicity, including hematological one, was moderate; in any cases it did not cause life-threatening complications or lead to the increase of course intervals or to the refusal of intraabdominal CT. At a median follow-up of 10.2 months (range 1.9–24.7 months or more), one patient was found to have disease progression 12 months of therapy termination.

Key words: ovarian cancer, intraabdominal chemotherapy, paclitaxel, cisplatin

Введение

Рак яичников (РЯ), занимающий 7-е место по заболеваемости и 6-е — по смертности среди злокачественных опухолей у женщин, по-прежнему остается предметом научного интереса многих исследователей [1]. К особенностям этой опухоли относятся длительное бессимптомное течение и, как следствие, поздняя диагностика у большинства больных, сравнительно высокая чувствительность к химиотерапии — ХТ (при использовании стандартных режимов эффективность достигает 70%), а также преимущественное распространение в пределах брюшной полости [2]. При РЯ, в отличие от ряда других солидных опухолей, за последнее время не произошло сколько-нибудь значимых изменений в подходах к терапии и соответственно ее результатах: на протяжении последних 20 лет стандартом 1-й линии ХТ остается комбинация производных платины и таксанов, обеспечивающая время до прогрессирования 18–22 мес; продолжительность жизни, по данным различных авторов, составляет 38–48 мес [2, 3].

Основными направлениями клинических исследований, посвященных РЯ, на сегодняшний день являются протоколы с использованием новых, в том числе таргетных, препаратов, а также попытки различного рода интенсификации терапии, к которым в известной степени относится и внутрибрюшинная ХТ. Несмотря на то что идея применения внутрибрюшинной (в/б) ХТ не является новой (первые попытки использования этого метода описаны более 40 лет назад), активное изучение данного вида лекарственной терапии в последние годы возобновилось.

Теоретические предпосылки в/б терапии РЯ

Как уже упоминалось выше, одной из характерных особенностей данной патологии является преимущественное поражение брюшины. При интраперитонеальном введении концентрация препаратов в брюшной полости может во много раз превышать таковую при системном введении, в частности для препаратов платины — в 25, а при введении таксанов — в 1000 раз [4, 5]. При каждом введении в брюшную полость противоопухолевый препарат проникает в опухолевую

ткань на глубину приблизительно 1 мм, поэтому преимущества данного метода были отмечены только при небольших (1–2 см) опухолевых очагах на брюшине [6]. Иными словами, показания к в/б ХТ ограничены группой пациенток с распространенным РЯ, которым циторедуктивная операция была выполнена в оптимальном объеме. Кроме того, особенностью мезотелия брюшины является обильная его васкуляризация, что обеспечивает интенсивное всасывание веществ перитонеальной поверхностью и поступление их в кровоток [7]. По данным доклинических исследований через некоторое время после в/б введения препараты определялись в кровеносном русле в концентрациях, сопоставимых с таковыми при системном введении, что предполагает не только местное, но и системное воздействие, в том числе и токсическое. Это необходимо учитывать при сочетании в/б и внутривенного (в/в) введения цитотоксических агентов.

Число исследований по изучению в/б ХТ невелико. Кратко остановимся на 3 из них (табл. 1). Исследование GOG 104 включало использование комбинации цисплатина с циклофосфаном, причем больные исследовательской группы получали цисплатин в/б. К моменту окончания исследования оказалось, что результаты лечения сравнимы с таковыми при системном введении платины в сочетании с новым, только появившимся тогда препаратом таксанового ряда — паклитакселом (продолжительность жизни в исследуемой группе составила 49 мес) [8].

В дальнейшем было инициировано исследование по в/б введению цисплатина в сочетании с системным введением паклитаксела (GOG 114). Интерпретация результатов данного исследования оказалась весьма сложной, поскольку в группе в/б ХТ больные получали 2 дополнительных курса карбоплатина АUC-9, что могло повлиять на результаты лечения. Время до прогрессирования в группе в/б терапии составило 27,9 мес, продолжительность жизни — 63,2 мес [9].

Последнее крупное исследование (GOG 172) включало в/б введение не только цисплатина, но и паклитаксела. В этом исследовании были получены максимальные значения медианы продолжительности жизни за всю историю изучения данного вопроса: вре-

Таблица 1. Дизайн исследований по применению в/б ХТ 1-й линии распространенного РЯ

Исследование	Группа		Критерий включения
	контрольная	экспериментальная	
SWOG 8501 / GOG 104 (n = 546) [8]	Pt — 100 мг/м ² в/в в 1-й день + С — 600 мг/м ² в/в в 1-й день; 6 курсов каждые 3 нед	Pt — 100 мг/м ² в/б в 1-й день + С — 600 мг/м ² в/в; 6 курсов каждые 3 нед	III стадия, объем резидуальной опухоли ≤ 2 см
GOG 114/SWOG 9227 (n = 462) [9]	Pt — 75 мг/м ² в/в в 1-й день + Р — 135 мг/м ² (24 ч); 6 курсов каждые 3 нед	СРt (AUC-9) — в/в 2 курса каждые 4 нед, затем Pt — 100 мг/м ² в/б в 1-й день + Р — 135 мг/м ² в 1-й день; 6 курсов каждые 3 нед	III стадия, объем резидуальной опухоли ≤ 1 см
GOG 172 (n = 415) [10]	Pt — 75 мг/м ² в/в в 1-й день + Р — 135 мг/м ² (24 ч) в/в в 1-й день; 6 курсов каждые 3 нед	Р — 135 мг/м ² (24 ч) в/в в 1-й день + Pt — 100 мг/м ² в/б в 1-й день + Р — 60 мг/м ² на 8-й день; 6 курсов каждые 3 нед	III стадия, объем резидуальной опухоли ≤ 1 см

Примечание. Р — паклитаксел, Pt — цисплатин, СРt — карбоплатин, С — циклофосфан.

Таблица 2. Результаты исследований по применению в/б ХТ 1-й линии распространенного РЯ

Исследование	Время до прогрессирования, мес			Продолжительность жизни, мес		
	контрольная группа	экспериментальная группа	p	контрольная группа	экспериментальная группа	p
SWOG 8501/GOG 104 [8]	Нет данных	Нет данных		41 (34–47)	49 (42–56)	0,02
GOG 114/SWOG 9227 [9]	22,2	27,9	0,01	52,2	63,2	0,05
GOG 172 [10]	18,3	23,8	0,05	49,7	65,6	0,03

мя до прогрессирования составило 23,8, продолжительность жизни — 65,6 мес [10].

Во всех рассмотренных исследованиях показатели безрецидивной и общей выживаемости были лучше в группах с использованием в/б терапии (различия достигали статистической значимости или были близки к таковым). Таким образом, с одной стороны, имеющиеся данные свидетельствуют о несомненной перспективности такого подхода, а с другой — недостатки дизайна, касающиеся главным образом различий в дозах препаратов, пока не позволяют сделать однозначных выводов. Все это поддерживает интерес к данной проблеме и создает почву для продолжения клинических исследований. К сожалению, российские онкогинекологи и химиотерапевты практически не располагают собственным опытом применения в/б ХТ при РЯ. Эти факты и послужили основанием для проведения проспективного пилотного исследования, посвященного изучению использования в/б ХТ при распространенном РЯ (табл. 1, 2).

Результаты

Эффективность

В настоящее время в исследование включены 8 пациенток: 6 — с РЯ III стадии (серозный вариант) и 2 больные раком маточной трубы III стадии. Медиана возраста больных составила 61 (39–70) год. Всем пациенткам на I этапе была выполнена оптимальная циторедуктивная операция и интраоперационно установлен лапаропорт. В 1 случае объем хирургического вмешательства включал резекцию сигмовидной кишки. У всех больных ХТ была начата через 3–4 нед после выполнения хирургического вмешательства. Запланированные 6 курсов ХТ получили 5 из 8 пациенток, 2 больные продолжают лечение по плану, 1 пациентка в связи с удалением лапаропорта после 1-го курса по техническим причинам, о чем будет сказано ниже, продолжает получать стандартную ХТ с в/в введением препаратов. В данной статье всего проанализировано 36 курсов лечения.

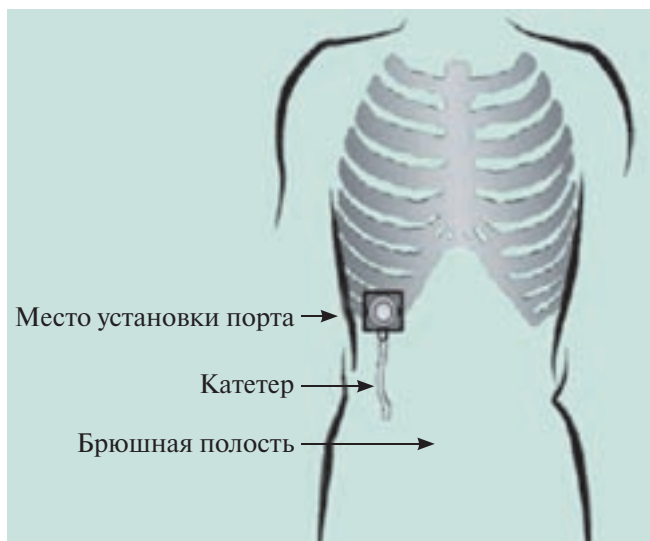


Рис. 1. Схема имплантации в/б порт-системы



Рис. 2. Этап имплантации в/б порта



Рис. 3. Общий вид зоны имплантации в/б порт-системы и процесса введения химиопрепаратов

На момент начала ХТ ни у одной больной по данным УЗИ не было выявлено объемных образований в брюшной полости и малом тазу. Уровень СА-125 был повышен у 7 из 8 пациенток, медиана значения СА-125 составила 133 (19–1321) ЕД/мл. У 6 из 8 больных при цитологическом исследовании смывов с брюшины, полученных интраоперационно, были обнаружены клетки рака.

У всех 5 пациенток, закончивших лечение, был зафиксирован полный клинический эффект, т. е. отсутствие проявлений болезни по данным УЗИ брюшной полости и малого таза и рентгенографии грудной клетки в сочетании с нормальным уровнем СА-125. У всех 6 больных, имевших на момент хирургического вмешательства позитивные смывы с брюшины, через 2–4 курса ХТ опухолевые клетки в смывах перестали определяться.

Медиана времени наблюдения за всеми ($n = 8$) пациентками на момент настоящего анализа составляет 10,2 (1,9–24,7+) мес. Прогрессирование болезни отмечено у 1 из 5 больных, получивших полный объем лечения, за счет метастатического поражения паховых лимфатических узлов (доказано цитологически), возникшего через 12 мес после окончания ХТ. Остальные 4 пациентки в течение 15,5 (7,2–24,7) мес наблюдаются без признаков прогрессирования. Двум больным в различные сроки (в одном случае сразу после окончания лечения, в другом — через 1 год) была выполнена позитронно-эмиссионная томография; в обоих случаях признаки наличия активной опухоли в брюшной полости отсутствовали.

Токсичность

Местные осложнения, связанные с порт-системой и в/б введением препаратов

В целом лапаропорт не создавал серьезных неудобств, в том числе возникновения выраженного болевого синдрома, кроме появления редких незначительных (I степени) болей в области выхода катетера в брюшную полость и дискомфорта при ношении нижнего белья у 2 из 8 больных.

У всех пациенток после в/б введения препаратов возникали боли в животе различной (I–III) степени выраженности, однако в большинстве случаев они купировались нестероидными противовоспалительными анальгетиками или не требовали обезболивания вовсе. Только в 1 наблюдении потребовалось однократное введение опиоидных анальгетиков (трамадол) для купирования болевого синдрома. У 6 больных в/б введение лекарственных препаратов сопровождалось умеренным чувством вздутия живота, что, вероятно, было обусловлено одномоментным введением большого количества жидкости в брюшную полость. У 2 пациенток, имевших высокое стояние диафрагмы, отмечено появление одышки II степени. По данным УЗИ

брюшной полости вся вводимая жидкость всасывалась в течение ближайших суток, и описанные выше симптомы исчезали.

У 1 больной через 2 мес после установки порт-системы развился выраженный фиброз подкожного канала по ходу катетера, в результате чего вводимые в/б растворы скапливались в области подкожного резервуара, что послужило причиной удаления лапаропорта после проведения первого курса в/б ХТ. Пациентка продолжает получать стандартное лечение с в/в введением паклитаксела в дозе 175 мг/м² и цисплатина — 75 мг/м² каждые 3 нед.

У 2 больных, завершивших лечение, лапаропорт был удален: у одной пациентки он вызывал значительный дискомфорт, а у другой — в связи с отдаленностью места постоянного проживания и возможным риском развития осложнений. У 3 больных, проживающих в небольшой отдаленности от РОНЦ, порт не вызывал дискомфорта, что позволило оставить у них порт-систему.

Системная токсичность

У всех пациенток, получавших лечение в рамках нашего исследования, зарегистрированы те или иные системные побочные реакции. Среди случаев гематологической токсичности у 4 из 8 больных отмечено возникновение нейтропении III–IV степени, сопровождавшей 30,5% курсов; эпизоды фебрильной нейтропении и тромбоцитопении не зафиксированы. Развитие анемии III степени наблюдалось у 2 из 8 пациенток, при этом заместительной терапии донорскими эритроцитами не потребовалось ни в одном случае.

Среди негематологических видов токсичности у 2 из 8 больных зафиксирована диарея III–IV степени, в том числе у 1 пациентки развитие диареи IV степени послужило причиной отмены в/б введения паклитаксела на 8-й день. В дальнейшем лечение этой больной не сопровождалось развитием диареи. Все остальные пациентки получили запланированный объем лечения. У 4 из 8 больных появились симптомы периферической полинейропатии, при этом тяжесть данного осложнения не превышала II степени, случаев нейротоксичности III–IV степени не зарегистрировано. Тошнота III–IV степени отмечена у 2 из 8 пациенток. Артралгии возникли в 7 из 8 случаев, но только у 2 больных это осложнение носило выраженный (III–IV степени) характер. На астению в общей сложности жаловались 7 пациенток, но только у 4 из них она снижала качество жизни.

Следует подчеркнуть, что ни в одном случае мы не наблюдали таких осложнений, как инфекция, стоматит III–IV степени, рвота III–IV степени, которые могли бы представлять угрозу жизни и существенно снижать ее качество. Результаты анализа основных видов системной токсичности представлены в табл. 3.

Таким образом, в целом явления системной токсичности, как гематологической, так и негематологической,

Таблица 3. Системная токсичность ХТ с в/б и в/в введением химиопрепаратов

Побочный эффект	Число больных	Число курсов (%)
Нейтропения: все случаи III–IV степени	5/8 4/8	23/36 (63,8) 11/36 (30,5)
Анемия: все случаи III–IV степени	5/8 2/8	28/36 (77,7) 2/36 (5,5)
Артралгии: все случаи III–IV степени	7/8 2/8	18/36 (50) 5/36 (13,8)
Астения: все случаи III–IV степени	7/8 4/8	23/36 (63,8) 4/36 (11,1)
Нейротоксичность: все случаи III–IV степени	4/8 0/8	— —
Тошнота: все случаи III–IV степени	8/8 2/8	28/36 (77,7) 4/36 (11,1)
Рвота: все случаи III–IV степени	4/8 0	9/36 (25) 0
Диарея: все случаи III–IV степени	3/8 2/8	3/36 (8,3) 2/36 (5,5)
Стоматит: все случаи III–IV степени	1/8 0	1/36 (2,7) 0
Боли в животе: все случаи III–IV степени	8/8 2/8	29/36 (80,5) 3/36 (8,3)

в большинстве случаев были умеренно выраженными, контролировались с помощью соответствующих средств симптоматической терапии, не создавали угрозу жизни, в том числе не требовали экстренной госпитализации, и ни в одном случае не послужили причиной прекращения лечения или существенного увеличения интервалов между курсами.

Обсуждение

Несмотря на неоднозначность результатов исследований, посвященных применению в/б ХТ, этот метод вошел в клинические рекомендации, разработанные Национальным институтом рака США в 2006 г., как возможный вариант лечения больных РЯ III стадии после оптимальной циторедукции [13]. Однако до сих пор в/б ХТ не вошла в рутинную практику. Одной из причин являются технические сложности, связанные с интраперитонеальным этапом введения препаратов. Например, в исследовании GOG 172 только 42% больных смогли получить все 6 запланированных курсов ХТ. Основными

причинами досрочного прекращения лечения в этом исследовании были осложнения, связанные с лапаропортом: боли в животе после осуществления в/б этапа ХТ, катетер-ассоциированная инфекция, подтекание катетера [14]. При всей серьезности этих осложнений они управляемы и устранимы, а при отлаженной методике установки порта и правильном уходе за ним число подобных явлений можно свести к минимуму.

Нами представлены предварительные результаты лечения с помощью в/б ХТ небольшой ($n = 8$) группы больных распространенным РЯ. Постановка лапаропорта в среднем занимала 20 мин. Все пациентки перенесли запланированные курсы ХТ. Исключение пока составляет 1 больная, у которой по техническим причинам лапаропорт был удален после 1-го курса. Болевой синдром, возникавший после введения в брюшную полость цитостатиков, адекватно купировался нестероидными анальгетиками. Выбранный нами режим ХТ использовался в исследовании GOG 172 [10], в котором были получены наилучшие значения времени до прогрессирования и продолжительности жизни. Однако с учетом выраженной токсичности, зафиксированной в этом исследовании, а также данных мета-анализа о равной эффективности цисплатина в дозах 75 и 100 мг/м² (в группе в/б ХТ в исследовании GOG 172 была использована доза 100 мг/м²) для нашего исследования была выбрана доза цисплатина,

равная 75 мг/м² [15]. Системная гематологическая и негематологическая токсичность в целом была приемлемой и не ограничивала проведение ХТ.

Неожиданным препятствием, осложнившим осуществление нашей работы, оказалась крайне низкая частота первичных оптимальных циторедукций. Как уже было отмечено, с 2009 г. в исследование удалось включить всего 8 пациенток, и, по нашим данным, частота выполнения первичных оптимальных циторедукций составляет в РО НЦ 36%. Это объясняется в первую очередь преобладанием больных, имеющих при первичном обращении распространенный опухолевый процесс, что создает серьезные трудности при выполнении операции требуемого объема.

Выводы

Метод в/б ХТ, на наш взгляд, является доступным и, при наличии соответствующего опыта, технически выполнимым в специализированных клиниках, занимающихся лечением онкогинекологических больных. Несмотря на то что показания для проведения в/б ХТ ограничены группой пациенток с минимальной резидуальной болезнью (еще раз подчеркнем, что в России таких больных немного), освоение данной методики представляется полезным, так как может способствовать улучшению результатов лечения у определенной части больных распространенным РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2010;21 (1, прил. 1):57, 92.
2. Ozols R.F., Bundy B.N., Greer B.E. et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected III stage, ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003;3194–200.
3. Neijt J.P., Engelholm S.A., Tuxen M.K. et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin vs paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2000;18:3084–92.
4. Francis P., Rowinsky E., Schneider J. et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group pilot study. J Clin Oncol 1995;13:2961–7.
5. Lopez J.A., Krikorian J.G., Reich S.D. et al. Clinical pharmacology of intraperitoneal cisplatin. Gynecol Oncol 1985;20:1–9.
6. Los G., Mutsaers P.H.A., van der Vijgh W.J.F. et al. Direct diffusion of cisdiamminedichloroplatinum (II) in intraperitoneal rat tumors after intraperitoneal chemotherapy: A comparison with systemic chemotherapy. Cancer Res 1989;49:3380–4.
7. Dedrick R.L., Flessner M.F. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: Tissue penetration and surface exposure. J Natl Cancer Inst 1997;89:480–7.
8. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V. et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med 1996;335:1950–5.
9. Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S. et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2001;19:1001–7.
10. Armstrong D., Bundy B., Wenzel L. et al. Phase III randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin, and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. N Engl J Med 2006;354:34–43.
11. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva (Switzerland). World Health Organization Offset Publication No 48, 1979.
12. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 31, 2003. Available at: <http://ctep.cancer.gov>
13. National Cancer Institute. NCI Issues clinical announcement of preferred method of treatment for advanced ovarian cancer. Available at: <http://www.cancer.gov/newscenter/ressreleases/IPchemotherapyrelease>
14. Walker J.L., Armstrong D.A., Huang D.Q. et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian or primary peritoneal cancer. A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;100:27–32.
15. Levin L., Simon R., Hryniuk W. et al. Importance of multiagent chemotherapy regimens in ovarian carcinoma: dose intensity analysis. J Natl Cancer Inst 1993;85:1732.

Особенности диагностики, клиники, лечения и прогноза плоскоклеточного и железистого рака шейки матки: обзор

О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец

НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Контакты: Ольга Николаевна Чуруксаева ChuruksaevaON@sibnet.ru

Рассматриваются вопросы эпидемиологии, диагностики и лечения плоскоклеточного и железистого рака шейки матки (РШМ). В сравнительном аспекте изложены факторы риска при гистологических разновидностях РШМ. Представлены современные методы лечения этой патологии. Приведены данные литературы относительно прогноза и отдаленных результатов лечения плоскоклеточного и аденогенного РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, аденокарцинома шейки матки, лечение

The diagnosis, clinical presentation, treatment, and prognosis of squamous or glandular cell carcinoma of the cervix uteri: a review

O.N. Churuksayeva, L.A. Kolomiyets

Research Institute of Oncology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

The epidemiology, diagnosis, and treatment of squamous or glandular cell carcinoma of the cervix uteri (CCU) are considered. The risk factors for histologic types of CCU are comparatively described. Current treatment options for this pathology are presented. The data available in the literature on the prognosis and late results of treatment of squamous or adenogenic CCU are given.

Key words: carcinoma of the cervix uteri, adenocarcinoma of the cervix uteri, treatment

Эпидемиология

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. Ежегодно в мире выявляют 470 000 случаев РШМ, что составляет 14,2% всех злокачественных опухолей у женщин. В 2006 г. в России зарегистрировано 13 268 пациенток с этим заболеванием, что составило 31% злокачественных новообразований женских половых органов. Стандартизованный показатель заболеваемости РШМ составляет 12 на 100 тыс. женщин, что соответствует 5-му ранговому месту в структуре онкологических заболеваний, а в возрасте 15–39 лет РШМ занимает 1-е место по частоте встречаемости (19,2%) [1, 2]. Прирост заболеваемости РШМ среди женщин в возрасте до 29 лет в период с 1993 г. по 2002 г. — 150% [3]. В структуре смертности РШМ составляет 4,6% [4]. Среди пациенток моложе 30 лет РШМ как причина смерти регистрируется в 8,4% случаев, в возрастной группе 30–39 лет — в 21,1%, у женщин в возрасте 40–49 лет РШМ находится на 2-м месте после рака молочной железы и составляет 11,2% [5].

В 80% случаев диагностируется плоскоклеточный РШМ (ПРШМ), на долю аденогенных карцином РШМ (АКШМ) приходится 8–10% наблюдений. В последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты АКШМ до 12 и даже 20%, особенно в группе пациенток репродуктивного возраста [6–9]. Рост заболеваемости

аденокарциномой шейки матки, вероятно, связан с увеличением продолжительности жизни и общей тенденцией нарастания частоты и выраженности эндокринных и обменных нарушений в популяции [10].

Пик заболеваемости АКШМ приходится на 45–50 лет, тогда как ПРШМ имеет растянутый промежуток между 35-ю и 60-ю годами [6, 11]. А. Ricciardi et al. [12] указывают на увеличение заболеваемости ПРШМ в период с 25-летнего до 45-летнего возраста, после чего наблюдается плато показателя заболеваемости. До 30% случаев аденокарцином диагностируются у пациенток в возрасте до 35 лет [13].

АКШМ представляет особый гистологический вариант, имеющий свои особенности патогенеза, диагностики и лечения. У большинства больных РШМ формируется из многослойного плоского эпителия на влажной части шейки матки, АКШМ развивается из резервных клеток, находящихся под цилиндрическим эпителием, выстилающим цервикальный канал и ложные железы шейки матки. Морфологическое строение опухоли обуславливает особенности ее прогрессии, характер метастазирования, чувствительность к химио- (ХТ) и лучевой (ЛТ) терапии.

Факторы риска

Факторами риска при АКШМ являются позднее менархе (в возрасте 14 лет и старше) и поздняя менопауза (после 50 лет), полипы шейки матки и церви-

кального канала, гиперпластические процессы эндометрия, обменные нарушения, первичное бесплодие, отягощенная наследственность по раку органов репродуктивной системы, а также рак репродуктивных органов в анамнезе. У 33 % больных с АКШМ наблюдается первичное бесплодие. К факторам риска развития АКШМ относят длительный прием оральных контрацептивов — более 10–12 лет [14].

Факторами риска развития ПРШМ служат высокий промискуитет (раннее начало половой жизни и частая смена половых партнеров) и предраковые (цервикальные интраэпителиальные дисплазии) заболевания шейки матки. Доказано, что злокачественные поражения шейки матки редко возникают на неизменном эпителии [15, 16]. Доля фоновых и предопухолевых изменений у больных ПРШМ достигает 80–90%, в то время как при АКШМ фоновые и предраковые изменения шейки матки отмечаются в анамнезе у 26,7 % пациенток [17].

АРШМ чаще развивается у женщин старше 50 лет, что, по-видимому, связано с более длительной гиперэстрогенией с выраженными нарушениями углеводно-жирового обмена и овариально-менструальной функции. Ожирение II–IV степени отмечается более чем у 50 % больных [18, 19].

Папилломавирусная инфекция (HPV)

Основной причиной развития РШМ является HPV-инфекция онкотропных типов, что обуславливает повышение заболеваемости РШМ в молодом возрасте [20, 21].

Доказано, что почти в 100% случаев цервикальный рак вызывается онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) [22, 23]. В 75 % наблюдений инвазивного рака определяются 16-й и 18-й типы HPV-инфекции [12, 24–26]. В 80–85% случаев ПРШМ выявляется 16-й, а в 15–20 % — 18-й тип HPV-инфекции. У пациенток с АКШМ HPV 18-го типа обнаруживают в 50 % наблюдений, тогда как при ПРШМ — в 15% [9]. Данные литературы относительно прогностического значения типа HPV противоречивы. Одни считают, что опухоли с HPV 18-го типа более агрессивны, для них характерны высокая частота развития рецидивов, метастазов, короткая выживаемость [27]. Другие авторы не рассматривают HPV-инфекцию как прогностический фактор РШМ [28]. Тем не менее в исследованиях были выявлены отличительные особенности HPV 18-го типа: высокая частота интеграции в геном, повышенное фосфорилирование E7, низкая частота апоптоза, что приводит к развитию опухолей с более агрессивными свойствами [29, 30]. РШМ, обусловленный ВПЧ 18-го типа и выявленный даже на ранних стадиях, имеет более неблагоприятный прогноз, чем при РШМ, вызванном другими типами ВПЧ [27]. В литературе имеются данные о том, что основными доминантными HPV-

генотипами, ассоциированными с ПРШМ, являются HPV 16, 18, 45, 31, 33-го, а с АКШМ — 16, 18, 45-го типов HPV. Комбинированная атрибутивная фракция генотипов HPV 16, 18, 45, 31 и 33-го типов составляет 83,2% в возникновении ПРШМ и 95,3% — в развитии цервикальной аденокарциномы [31].

Клиническая картина

Клиническая картина РШМ на ранних стадиях не имеет патогномоничных симптомов. Появление обильных белей, ациклических кровянистых выделений свидетельствует о далеко зашедшем процессе. При ПРШМ наиболее характерными жалобами являются контактные кровянистые выделения, жидкие или водянистые бели, болевой синдром.

В клинической картине АКШМ преобладают патологические выделения из влагалища в виде менорагии или менометроррагии, что чаще всего расценивается как нарушение менструального цикла. Длительность клинических проявлений у 55 % больных до установления диагноза превышает 5 мес [32]. Основными клиническими симптомами АКШМ в 88,5 % случаев являются кровянистые выделения, наиболее часто встречающиеся при поражении верхней трети цервикального канала, в 62,2 % — бели, характерные для поражения нижней трети цервикального канала, и в 35,9 % имеет место болевой синдром. Сочетание перечисленных симптомов наблюдается в 40,8 % случаев [17]. Кровотечения могут возникать вследствие механической травмы (спринцевание, гинекологический осмотр, твердый стул, половой акт). Бели нередко имеют характер водянистых, слизисто-гнояных, сукровичных. Появление боли указывает на повреждение нервных стволов и нервных сплетений таза [10].

В клинической картине РШМ выделяют экзофитные, эндофитные и смешанные формы роста. При АКШМ эндофитный рост опухоли встречается в 74,3% случаев, экзофитный — в 25,7%. При эндофитной форме роста АКШМ может достигать больших размеров и клинически никак не проявляться [33].

При осмотре в зеркалах плоскоклеточная карцинома определяется в виде изъязвления, папиллярных разрастаний, контактно кровоточащих либо в виде грибовидного инфильтрата, возвышающегося над цервикальным каналом. У молодых пациенток аденогенная опухоль выглядит как полиповидное образование дольчатого вида или покрытое сосочковыми разрастаниями серовато-розового или красного цвета, мелко кровоточащее. Для пожилых пациенток характерны гипертрофия шейки матки, папиллярные разрастания, изъязвление влагалищной части шейки матки или кратерообразное разрушение шейки матки. Основной опухолевой очаг аденокарциномы у 17,6 % больных регистрируется на влагалищной части шейки матки, у 80 % — в канале шейки матки, у 2,4 % — на шейке

и в канале. При поражении канала шейки матки процесс чаще возникает в его среднем и верхнем отделах [34]. Клиническими проявлениями АКШМ служат увеличение размеров шейки матки (гипертрофия, «бочкообразный» вид), хрящевидная ее консистенция, хрупкость и кровоточивость ткани эндоцервикса, увеличение надвлагалищной порции шейки матки, ее уплотнение [10, 32].

Диагностика

Шейка матки доступна для визуальных и инвазивных методов диагностики, что способствует обнаружению РШМ на ранних стадиях заболевания. Принципам профилактической направленности отвечает двухэтапная методика обследования пациенток. Первоначально проводят скрининговое исследование, включающее общее обследование, осмотр шейки матки с помощью зеркал, цитологическое исследование, простую кольпоскопию, исследование на бактериальную флору, бимануальное обследование. При изменениях, которые могут свидетельствовать о малигнизации, а также при результатах цитологического исследования, соответствующих дисплазии, приступают ко II этапу обследования, где также осуществляют осмотр шейки матки в зеркалах, простую и расширенную кольпоскопию, прицельное взятие цитологии, прицельную биопсию и выскабливание слизистой цервикального канала [35]. Окончательный диагноз устанавливают после гистологического исследования. Несмотря на успехи, достигнутые в области диагностики РШМ, сохраняется высокий удельный вес запущенных стадий заболевания [36]. Запущенность обусловлена отсутствием онкологической настороженности и скрытым течением заболевания. Диагностика АКШМ значительно сложнее, чем ПРШМ. Гинекологическое обследование, кольпоскопия и цитологическое исследование недостаточно надежны и точны в отношении выявления АКШМ. В 70,8 % случаев поражение возникает в цервикальном канале и на преинвазивной стадии протекает бессимптомно. Отсутствует характерная кольпоскопическая картина [10]. Вследствие этого именно железистые и железистоплоскоклеточные РШМ считаются наиболее сложными в плане диагностики [7]. Чувствительность цитологического исследования в скрининге АКШМ существенно ниже таковой при плоскоклеточной дисплазии и раке [14]. Трудности возникают при дифференциальной диагностике клеток аденокарциномы и цилиндрического эпителия [17]. При профилактических осмотрах АКШМ выявляется лишь в 20 % наблюдений [37]. Основным методом диагностики АКШМ — цервикогистероскопия с прицельной биопсией и выскабливанием цервикального канала. Распространенность опухоли устанавливается на основании комплексного обследования (ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов малого таза, брюшной полости, цервикогисте-

роскопия, цистоскопия, ректороманоскопия, рентгенография органов грудной клетки, при необходимости — лапароскопия) [33].

РШМ — одно из немногих злокачественных новообразований, которые удовлетворяют всем требованиям для проведения популяционного скрининга. Это заболевание характеризуется точно распознаваемой преклинической фазой, длительным периодом развития, существованием возможностей для дальнейшей верификации диагноза и выбора метода эффективного лечения.

Исследования показывают, что пап-мазки в 5–55 % случаев имеют ложноотрицательные заключения, особенно при преинвазивных поражениях шейки матки [38]. В связи с этим в целях повышения эффективности традиционного скрининга был предложен такой дополнительный метод исследования, как HPV-тестирование на онкогенные типы ВПЧ. Включение типоспецифического ДНК-теста на HPV в скрининг позволяет идентифицировать группу риска [27]. HPV-тестирование обладает высокой (80–100 %) чувствительностью для выявления поражений цервикального эпителия высокой степени злокачественности, но низкой специфичностью [15]. Прогностическая ценность HPV-тестирования возрастает после 35 лет, а вирусная нагрузка и персистенция ВПЧ высоких онкогенных генотипов являются предвестниками развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий [15]. Ввиду высокой стоимости HPV-теста в настоящее время его применяют не в качестве основного скринингового метода выявления РШМ, а для выделения больных с поражениями клеток плоского эпителия с атипией неясного значения (atypical squamous cells of undetermined significance — ASCUS) и поражениями низкой степени тяжести (L-SIL), а также в динамическом мониторинге после лечения поражений высокой степени тяжести (H-SIL) [39].

Сроки проведения цервикального скрининга варьируют. Так, в Европе следуют рекомендациям Консультативного комитета по профилактике РШМ, в соответствии с которыми каждые 3–5 лет с 20–30 до 60 лет проводят пап-тест [40]. Тем не менее, несмотря на европейские рекомендации, порядок осуществления скрининга значительно различается в зависимости от страны [41]. Так, в Норвегии и Франции скрининг рекомендуется проводить 1 раз в 3 года, в Англии каждые 3 года обследуют женщин в возрасте 25–49 лет и каждые 5 лет — пациенток в возрасте 50–64 лет. В США Руководство Американского сообщества рака (ACS) для ранней диагностики цервикальной неоплазии или рака рекомендует проведение ежегодного пап-теста или жидкостной цитологии каждые 2 года. Начало скрининга — спустя 3 года после начала половой жизни, но не позднее 21-летнего возраста и до

достижения 70 лет [42]. В большинстве развивающихся стран скрининг развит слабо или отсутствует [43, 44].

Считается, что средний период прогрессии преинвазивного ПРШМ до I стадии составляет 5–8 лет, АКШМ *in situ* до железистого рака I стадии — 7,2 года, поэтому оптимальным и эффективным интервалом между скрининговыми обследованиями считается период 2–3 года [45].

Лечение

Тактика лечения при ПРШМ и АКШМ стандартна и зависит от распространенности процесса, возраста больных, наличия сопутствующих заболеваний. Предпочтение при лечении должно отдаваться комбинированному методу. С учетом роста заболеваемости РШМ в последние годы, особенно у молодых пациенток, как при ПРШМ, так и при АКШМ актуальным остается вопрос органосохраняющего лечения. В связи с этим оперативное лечение в объеме радикальной трахелэктомии позволило расширить показания к органосохраняющему лечению при Ib стадии. Суть данной операции заключается в полном удалении шейки матки с окологеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами (ЛУ). При этом сохраняются яичники, маточные трубы и тело матки с внутренним зевом, что и обеспечивает возможность последующей беременности и родов. По данным НИИ онкологии им. П.А. Герцена, радикальная трахелэктомия выполнена 54 пациенткам, из них ПРШМ был верифицирован у 74,1%, АКШМ — у 22,2%, светлоклеточная АКШМ — у 3,7% больных. В 53,7% случаев была диагностирована Ia стадия, в 38,9% — Ib1, на долю Ib2 и IIa стадий пришлось по 3,7%. Сроки наблюдения составили от 1 до 49 (медиана — 20) мес. Рецидивы заболевания в сроки через 4 и 5 мес выявлены у 2 больных ПРШМ. У этих пациенток имело место сочетание таких неблагоприятных факторов, как низкодифференцированный вариант опухоли и инвазия в лимфо-васкулярное пространство. Таким образом, были сделаны следующие выводы:

- аденокарцинома не является редким гистотипом у больных репродуктивного возраста;
- АКШМ не должна рассматриваться в качестве противопоказания к проведению органосохраняющего лечения;
- выполнение радикальной трахелэктомии обеспечивает высокую онкологическую эффективность лечения АКШМ начальных стадий;
- убедительных данных о более неблагоприятном прогнозе АКШМ по сравнению с прогнозом ПРШМ при ранних стадиях заболевания не получено [46].

Анализ отдаленных результатов лечения инвазивных форм РШМ продемонстрировал, что АКШМ характеризуется повышенным риском метастатического поражения яичников по сравнению с таковым при

ПРШМ. При Ib–IIb стадиях частота поражения яичников при АКШМ составляет 5% по сравнению с 0,8% при ПРШМ [47–50]. По данным одного из проспективных исследований, метастатическое поражение яичников было обнаружено у 2 (0,4%) из 485 больных ПРШМ и у 12 (8,2%) из 146 — несквамозным РШМ, на основании чего было сделано заключение о том, что сохранение яичников должно проводиться преимущественно у пациенток с плоскоклеточным гистологическим типом опухоли [51].

У больных с АКШМ отмечается большая доля ранних и поздних послеоперационных осложнений, чем у пациенток с эпидермоидным РШМ, в связи с наличием у них большого числа экстрагенитальных заболеваний и более пожилого возраста, что требует тщательной предоперационной подготовки больных с АКШМ [10].

ЛТ как самостоятельный метод лечения используется у больных РШМ Ib–III стадий. Для улучшения отдаленных результатов лечения обычно применяют комбинированное лечение, включающее оперативный метод и ЛТ в разной последовательности. Предоперационное облучение может способствовать уменьшению рецидивов опухоли за счет повышения абсциссионности хирургического вмешательства. Анализ результатов такого лечения показал, что 5-летняя выживаемость пациенток с АКШМ I стадии, получивших предоперационное облучение на I этапе, составила 81,1%, а у больных, которым облучение проводили до и после операции, — 95%. При использовании данного метода лечения у пациенток с ПРШМ II стадии и АКШМ II стадии показатели 5-летней выживаемости были 81,8 и 69,4% соответственно. Доля органных и отдаленных метастазов опухоли у больных эпидермоидным РШМ II стадии составила 5,9%, у пациенток с АКШМ — 16,3% [10].

В то же время установлено, что результаты ЛТ зависят преимущественно не от гистологического строения опухоли, а от стадии заболевания. Так, если при I стадии 5-летняя выживаемость в группах АКШМ и ПРШМ практически не различалась (82 ± 8 и $84 \pm 2\%$ соответственно), то при III стадии у пациенток с АКШМ она была достоверно ниже, чем у больных ПРШМ (9 ± 9 и $33 \pm 2\%$ соответственно), за счет снижения числа случаев первичного клинического излечения и увеличения частоты развития менее благоприятных исходов ЛТ. В целом у пациенток с АКШМ преобладали рецидивы в зоне облучения и достаточно высокой была частота первичной неизлеченности, тогда как отдаленные метастазы наблюдались значительно реже в сравнении с таковыми при ПРШМ. Главным отличием АКШМ от ПРШМ являлось существенное повышение частоты поражения полости матки при РШМ железистого строения [52].

Кроме ЛТ, при местно-распространенном и метастатическом РШМ (как аденогенном, так и плоско-

Сравнительная характеристика ПРШМ и АКШМ

Показатель	ПРШМ	АКШМ
Частота встречаемости, %	80	20
Возраст	Репродуктивный	Перименопаузальный
Факторы риска	Высокий промискуитет, фоновые и предраковые заболевания шейки матки	Гиперпластические процессы, эндокринно-обменные нарушения
Роль HPV-инфекции	+++ HPV 16-го типа	+ HPV 18-го типа
Клинические проявления	Контактные кровомазания	Ациклические кровянистые выделения
Форма роста	Экзофитная	Эндофитная
Основной метод диагностики	Цитологическое исследование	Цервикогистероскопия
Местно-распространенные формы, %	60	75
Метастазирование лимфогенное, %	5,9	16,3
Поражение яичников, %	0,8	5
Рецидивы, %	35	66,7
5-летняя выживаемость, %:		
I стадия	84 ± 2	82 ± 8
III стадия	33 ± 2	9 ± 9

клеточном) применяют ХТ с использованием препаратов платины, гемцитабина, таксанов, фторурацила, доксорубина. При ПРШМ предпочтение отдают гемцитабину, при АКШМ — препаратам таксанового ряда [53].

Прогноз и отдаленные результаты

АКШМ в связи с более частой запущенностью процесса к моменту его обнаружения и редким диагностированием на ранних стадиях имеет худший прогноз по сравнению с таковым при эпидермоидном РШМ [33, 54, 55]. Почти у 50 % пациенток с АКШМ выявлены II–IV стадии опухолевого процесса, а III–IV стадии — в 25 % случаев [11]. Большинство исследователей утверждают, что при АКШМ прогноз существенно хуже, чем при ПРШМ: показатели 5-летней безрецидивной выживаемости на 10–20 % ниже, чем при ПРШМ [56, 57]. По данным Е.Е. Вишневской и соавт. [34], 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 76,2 %, при II — 62,7 %, при III — 25,5 %. В то же время имеется ряд работ, в которых различий в уровнях выживаемости для ПРШМ и АКШМ не зарегистрировано [58, 59].

Основными неблагоприятными прогностическими факторами при АКШМ считаются стадия заболевания, тотальное поражение шейки матки, смешанная форма

анатомического роста, глубина инвазии в строму шейки матки > 5 мм, наличие метастазов в регионарных ЛУ и некроза в опухоли [17].

Причиной получения неудовлетворительных результатов лечения являются особенности распространения опухоли к началу лечения, характеризующиеся высокой частотой поражения нижнего сегмента матки, яичников и значительной глубиной прорастания опухоли в мышцу цервикального канала и эндометрий. У 46 % пациенток с АКШМ в опухолевый процесс вовлекается тело матки, у 6 % — яичники, у 3,5 % — влагалище. Тело матки чаще поражается при возникновении опухоли в верхних отделах шейки. Частота лимфогенного метастазирования почти в 2 раза выше, чем таковая при плоскоклеточном раке, что указывает на большую агрессивность железистых форм рака по сравнению с плоскоклеточными. Метастазы в подвздошных ЛУ обнаруживаются в 16–34 % случаев [6, 17, 34].

Частота развития рецидивов при аденогенных формах рака составляет 66,7 %, при плоскоклеточных — 35 % [60]. У 39,2 % больных с I–II стадиями имеет место рецидив в области первичного очага и параметральной клетчатки. У 52,6 % пациенток выявляют локальные рецидивы [34]. По данным Ю.Ю. Андреевой и соавт. [11], из 55 больных с АКШМ в 50 случаях без поражения регионарных ЛУ наблюдались отдален-

ные метастазы в легкие, печень, сальник, плевру, позвоночник, яичники, надключичные ЛУ [11].

В таблице представлены характерные особенности АКШМ и ПРШМ.

Заключение

ПРШМ встречается в 4 раза чаще, характерен для репродуктивного возраста, в генезе большое значение имеет наличие фоновых и предопухолевых изменений слизистой шейки матки, в то время как АКШМ чаще возникает в перименопаузе, и факторами риска для развития этого варианта опухоли служит наличие гиперпластических процессов и эндокринно-обменных нарушений.


При ПРШМ преобладает 16-й, а при АКШМ — 18-й тип HPV. ПРШМ возможно диагностировать ци-

тологически, тогда как для АКШМ основным методом диагностики является цервикогистероскопия с обязательным выполнением прицельной биопсии и выскабливанием цервикального канала. Местно-распространенные формы одинаково часто встречаются как при ПРШМ, так и при АКШМ. При АКШМ в 3 раза чаще наблюдается лимфогенное метастазирование и в 5 раз чаще — поражение яичников. Отдаленные результаты лечения АКШМ и ПРШМ практически не различаются при ранних стадиях процесса, тогда как при местно-распространенных формах при ПРШМ выживает каждая 3-я больная, а при АКШМ — только каждая 10-я. Таким образом, систематизация знаний и выделенные особенности данных морфологических вариантов РШМ позволяют надеяться на улучшение результатов диагностики и лечения этой опухоли.

ЛИТЕРАТУРА


1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;19(2 Прил 1):77.
2. Сухина О.М., Михановский О.А., Сухин В.С., Кругова И.М. Порівняльний аналіз ефективності різних схем комбінованого лікування хворих на рак шийки матки. Промен діагност промен тер 2006 (2):71–4.
3. Козаченко В.П. Вакцинопрофилактика рака шейки матки. Вместе против рака 2008;(3):23–5.
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3 Прил 1):95.
5. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2010.
6. Бахидзе Е.В., Косников А.Г., Максимов С.Я. Патогенетическая неоднородность рака шейки матки. Вопр онкол 1996;42(5):45–52.
7. Новик В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки. Рос онкол журн 2006;(1):47–9.
8. Bray F., Cartensen B., Moller H. et al. Incidence trends of adenocarcinoma of cervix in 13 European countries. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2005;14:2191–9.
9. Sherman M.E., Wang S.S., Carreon J., Devesa S. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Cancer 2005;103(6):1258–64.
10. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. Мн.: Высшая школа, 2002.
11. Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Новикова Е.Г. и др. Неплоскоклеточный рак шейки матки. Рос онкол журн 1999;(5):7–12.
12. Ricciardi A., Langeron N., Rossi P.G. et al. Incidence of invasive cervical cancer and direct costs associated with its management in Italy. Tumori 2009;95(2):146–52.
13. Parkin D.M., Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006;24 (Suppl 3):3, 11–25.
14. Ayhan A., Gultekin M., Dursun P. Textbook of gynecological oncology. Gunes Publishing, 2009.
15. Кезик В. Скрининг рака шейки матки. Практ онкол 2009;10(2):59–61.
16. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 90, Human papillomaviruses. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2007.
17. Саргсян С.А., Кузнецов В.В., Шабанов М.А. и др. Аденокарцинома шейки матки. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина 2006;17(3):43–8.
18. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Нейрогуморальная регуляция и состояние репродуктивной системы женского организма в период угасания ее функции. В кн.: Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2002; с. 175–95.
19. Шелкович С.Е., Демидчик Ю.Е. Клиническое течение и диагностика аденогенных карцином шейки матки. БМЖ 2003;(1).
20. Smith J.S., Lindsay L., Hoots B. et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cancer and high-grade cervical lesions: A meta-analysis update. Int J Cancer 2007;(121):621–32.
21. Zur Hausen H. Human pathogenic papillomaviruses, topics in microbiology and immunology. Berlin, 1994. Vol.186; p. 131–57.
22. Munos N. Human papillomavirus and cancer: The epidemiological evidence. J Clin Virol 2000;19:1–5.
23. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189:12–9.
24. Clifford G.M., Smith J.S., Plummer M. et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. Br J Cancer 2003;88:66–73.
25. Del Mistro A., Frayle Salamanca H., Trevisan R. et al. Human papillomavirus typing in invasive cervical cancer in Italy. Infect Agent Cancer 2006;1:9.
26. Gargiulo F., De Francesco M.A., Schreiber C. et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women. Virus Res 2007;125:176–82.
27. Im S., Wilczynski S., Burger R., Monk B. Early stage cervical cancer containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. Clin Cancer Res 2003;9:4145–50.
28. Tong S., Lee Y., Park J. Human papillomavirus genotype as prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix. Int J Gynecol Cancer 2007;17:1307–13.
29. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В. и др. Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска и прогноз рака шейки матки. Вопр онкол 2010;56(12):185–90.

30. Park J., Hwang E., Park S. et al. Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers. *Gynecol Oncol* 1997;65:121–9.
31. Босш Х. Релевантность распространенности типов ВПЧ при раке шейки матки. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей», Белоруссия, Гомель, 20–21 мая 2010 г. *Пробл здор эколог* 2010;1 (23 Прил 1):53–5.
32. Вишневская Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике: Справочное пособие. Мн.: Высшая школа, 1994.
33. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002.
34. Вишневская Е.Е., Океанова Н.И., Шелкович С.Е. Сопоставление ближайших и отдаленных результатов комбинированного лечения эпидермоидного и аденогенного рака шейки матки II стадии. Тезисы докладов II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000.
35. Русакевич П.С. Фоновые и предраковые заболевания шейки матки: симптоматика, диагностика, лечение, профилактика. Мн.: Высшая школа, 1998.
36. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Петрова Г.В. Эпидемиология гормонозависимых новообразований в России и результаты научных исследований по их диагностике и лечению. *Сиб онкол журн* 2002; 3(4):109–14.
37. Hayes M.M., Matisici J.P., Chen C.-J. et al. Cytological aspects of uterine cervical adenocarcinoma, adenosquamous carcinoma and combined adenocarcinoma-squamous carcinoma: appraisal of diagnostic criteria for *in situ* versus invasive lesions. *Cytopathology* 1997;8(6):397–408.
38. Wiener H.G., Klinkbamer P., Schenck U. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007;18:67–78.
39. Meijer C.J., Berkbof J., Castle P.E. et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009;124(3):516–20.
40. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer* 2000;36:1473–8.
41. Anttila A., Ronco G., Clifford G. et al. Cervical cancer screening programmes and policies in 18 European countries. *Br J Cancer* 2004;91(5):935–41.
42. Saslow D., Runowicz C.D., Solomon D. et al.; American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52(6):342–62.
43. Bradley J., Barone M., Mahé C. et al. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89(Suppl 2):21–9.
44. Gakidou E., Nordhagen S., Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med* 2008;5(6):132.
45. Сухих Г.Т., Аполихина И.А., Лопатина Т.В. и др. Диагностика. Профилактика и лечение папилломавирусной инфекции гениталий у женщины: Учебное пособие. М., 2010.
46. Антипов В.А., Новикова О.В., Балахонцева О.С. Органосохраняющее лечение начальных форм инвазивной аденокарциномы шейки матки. *Сиб онкол журн* 2010;1(37):5–11.
47. Сухин В.С. Метастатическое поражение яичников при раке шейки матки. *Онкология* 2008;10(33):374–6.
48. Shimada M., Kiwaga J., Nishimura R. et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006;101:234–7.
49. Primary surgical treatment of invasive cancer. In: *Cancer of the cervix*. H.M. Singleton, J.W. Orr eds. United States: JB Lippincott Company, 1995.
50. Yada-Hashimoto N., Yamamoto T., Kamiura S. et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol* 2003;89(2):314–7.
51. Yamamoto R., Okamoto K., Yukiharu T. et al. A study of risk factors for ovarian metastases in stage Ib–IIIb cervical carcinoma and analysis of ovarian function after a transposition. *Gynecol Oncol* 2001;82(2):312–6.
52. Жаринов Г.М., Винокуров В.Л., Румянцев С.Ю. и др. Анализ причин, влияющих на эффективность лучевой терапии больших аденокарциномой шейки матки. *Иероглиф* 2001; 4(17):558–60.
53. Краткое руководство по лечению опухолевых заболеваний. Под ред. М.М. Боядзиса, П.Ф. Лебоуица, Дж.Н. Фрейма, Т. Фодис. Пер. с англ. Под ред. С.А. Тюляндина, И.В. Поддубной. М.: Практическая медицина, 2009.
54. Бохман Я.В., Семиглазов В.Ф., Вишневский А.С., Максимов С.Я. Эпидемиологический и патогенетический полиморфизм рака органов репродуктивной системы. Материалы Российского симпозиума с международным участием «Скрининг и новые подходы к лечению начального гинекологического рака». Новгород, 1994; с. 7–8.
55. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002.
56. Davy L.M.J., Dodd T.J., Luke C.J., Roder D.M. Cervical cancer: effect of glandular cell type on prognosis, treatment and survival. *Obstet Gynecol* 2003; 101:38–45.
57. Takeda N., Sakuragi N., Takeda M. et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:1144–51.
58. Alfsen G.C., Kristensen G.B., Skovlund E. et al. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001;92:2471–83.
59. Lee K.B.M., Lee J.M., Park C.Y. et al. What is the difference between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix? A matched case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1569–73.
60. Bolis P.F., Franchi M., Tenti P. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Clinico-pathological study. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12:214–5.



Межрегиональная общественная организация

**Общество
специалистов-онкологов
по опухолям органов
репродуктивной системы**



www.mossgo.ru

Уважаемые читатели журнала!

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении злокачественных опухолей, заболеваемость и смертность от них в России остается достаточно высокой. Опухоли репродуктивной системы составляют значительную и очень сложную часть онкологии. Эта область науки настолько многогранна и широка, что решение многих актуальных вопросов требует привлечения специалистов самых разных направлений – как клиницистов, так и экспериментаторов. К сегодняшнему дню о биологии и этиопатогенезе опухолевого роста накоплен значительный объем информации, понимание которой дает основание для оптимизма. В связи с этим возникла необходимость создания общества единомышленников, желающих объединить свои усилия с целью совершенствования профилактики, диагностики и лечения больных с опухолями репродуктивных органов. Общество планирует сплотить представителей самых разных направлений – онкогинекологов, акушеров-гинекологов, маммологов, химиотерапевтов, радиологов, генетиков, иммунологов, эмбриологов, эндокринологов, патоморфологов и специалистов смежных областей. Основные усилия деятельности Общества будут направлены на исследования новых высокоинформативных специфических маркеров опухолей репродуктивной сферы, на профилактические мероприятия у пробандов с отягощенным наследственным риском заболевания, а также на возможности сохранения фертильности у молодых пациентов. Кроме того, в круг наших интересов включены проблемы современной химиотерапии, гормонального и лучевого лечения. Будут рассмотрены возможности применения иммунотерапии и поддерживающего лечения больных. Мы считаем также целесообразным создание рабочих групп (центров) по изучению злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин и мужчин по локализациям. Планируется проведение клинических и экспериментальных исследований в данной области с привлечением как отечественных, так и зарубежных коллег.

Информация о наиболее современных и актуальных методах будет постоянно доступна врачам, работающим вне крупных специализированных центров. Вступившие в Общество будут иметь возможность получать специальную литературу, участвовать в программах по обмену опытом, проходить стажировку в ведущих онкологических учреждениях страны. Еще одно из направлений деятельности Общества – обмен медицинской информацией, участие в национальных и международных школах, семинарах, конференциях, съездах, конгрессах по опухолям репродуктивной системы. В журнале «Опухоли женской репродуктивной системы» и других ведущих медицинских изданиях будут публиковаться интересные, передовые статьи. И это лишь часть планируемых направлений деятельности Общества.

Приглашаем уважаемых коллег-онкологов и специалистов смежных областей к активному сотрудничеству с нашим Обществом!



SANDOZ

Oncology Injectables

Алексан® (Цитарабин)
Доксорубин-Эбеве
Кальциумфолинат-Эбеве
Карбоплатин-Эбеве
Метотрексат-Эбеве
Оксалиплатин-Эбеве
Паклитаксел-Эбеве
Тамоксифен-Эбеве
Цисплатин-Эбеве
Эпирубицин-Эбеве
Этопозид-Эбеве
5-Фторурацил-Эбеве
Трамадол

Европейское
производство

Удобные
и экономичные
флаконы

Широкий ассортимент
готовых к применению
цитостатиков для
химиотерапии

 The comprehensive approach

123317 Москва
Пресненская набережная,
д. 8, строение 1
комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»
тел.: (495) 660-75-09

a Novartis company

реклама

Рег. номера: П N 015197/01, ЛСР-009900/08, П N 016185/01, П N 015232/01,
П N 014892/01-2003, П N 014892/02-2003, П N 014892/03-2003, П N 015198/01-2003,
П N 015106/01-2003, П N 015188/01-2003, П N 015975/01, П N 015174/01-2003,
П N 015225/02, П N 015225/03, П N 015225/01, П N 015178/01-2003, П N 015731/04

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ.



HER2-положительный рак молочной железы? ГЕРЦЕПТИН.

Герцептин снижает
риск смерти на 34%*

* Smith I. et al. Lancet 2007; 369:29-36. 2-year follow-up trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial.

Показания

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых).

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неадъювантной или адъювантной) и лучевой терапии.

Распространенная аденокарцинома желудка или пищевно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином или внутривенным введением 5-фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к trastuzumabu или любому другому компоненту препарата.

С осторожностью применять при:

Ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваниях легких или метастазах в легких, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом.

Побочное действие

Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникли у ≥10% пациентов:

- со стороны организма в целом: боли в животе, слабость, боли в грудной клетке, озноб, лихорадка, головные боли, боли;
- со стороны системы пищеварения: диарея, тошнота, рвота;
- со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия;
- со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.
РУ ПМР015932/01, ПМР012038/01

**Герцептин®**
трастузумаб
Точность • Сила • Результат

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

