

ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

# ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

1 '12

*BRCА*-ассоциированный рак молочной железы: клинические и прогностические характеристики

Хирургия рака молочной железы: от прошлого к настоящему

Возможности лекарственной терапии дисгормональных дисплазий

Новые технологии в диагностике рака яичников

Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки: факторы прогноза

Топотекан в лечении рецидивов рака яичников

Жизнь прекрасна, спасибо!

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



RU.DOC.12.03.02.

Каждое  
МГНОВЕНИЕ ЖИЗНИ  
бесценно...

**ТАКСОТЕР**<sup>®</sup>  
доцетаксел

Время *жить*

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).

Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22

Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.

[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

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

адьювантная терапия рака молочной железы

  
SANOFI



 **Прожестожель®**  
Трансдермальный прогестерон

## БЕЗОПАСНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИФфуЗНОЙ МАСТОПАТИИ

- Быстрое устранение боли в груди
- Восстановление гормонального баланса в молочной железе
- Отсутствие системных побочных эффектов

Рег. уд.: П N013765/01



Россия, 123557, г. Москва, Средний Тишинский пер., д. 28.  
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68

 **BESINS**  
HEALTHCARE  
Innovating for Well-being

# ОБЪЕДИНИМ УСИЛИЯ ПРОТИВ РАКА

ВМЕСТЕ С [www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)



**Netoncology.ru («Вместе против рака»)** —

самый крупный мультидисциплинарный портал по онкологии в Рунете!



Сайт **www.netoncology.ru** — центральный ресурс Союза противораковых организаций России, целью которого является предоставление наиболее современных и объективных сведений по диагностике и лечению онкологических заболеваний как для специалистов в данной области, так и для пациентов, ищущих информацию в русскоязычном интернете.

На сайте также представлены данные о большинстве значимых событий в мире научной онкологии (конференции, съезды, образовательные семинары и др.), библиотека постоянно пополняется новыми статьями и публикациями отечественных авторов, собирается информация о наиболее интересных и масштабных исследованиях в данной области, проводящихся в России.

## ФАКТЫ

- 17 000 постоянных подписчиков
- База данных врачей (онкологи и специалисты смежных специальностей) – более 15 000
- Более 2,3 млн посетителей в год, ежедневно просматривающих более 16 000 страниц

Наш сайт «Вместе против рака» находится в ТОП-10 поисковых систем, по запросам «рак предстательной железы», «рак печени», «рак почки», «рак легких», «рак желудка», «колоректальный рак», «рак молочной железы» и др.



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

'12

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ОПУХОЛИ

## ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF**

засл. деят. науки РФ, д.м.н., проф. В.П. 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. Вишневецкая (Москва)  
MD, CMSci Ya.V. Vishnevskaya (Moscow)

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

д.м.н., проф. И.А. Гладилина (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. Khaikenko (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. Валетова  
Корректор В.А. Наумкина

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. 2012.  
№1. 1—120  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2012  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 42166  
Отпечатано в типографии  
ООО «Графика»

Тираж 4000 экз.

## МАММОЛОГИЯ

### АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

- А.Ю. Березанцев, Л.И. Монасыпова, С.В. Стражев*  
**Клинико-психологические аспекты реабилитации женщин, страдающих раком молочной железы . . . . . 8**
- В.Н. Дмитриев, И.В. Сухотерин, И.И. Зыбенко, Т.В. Дмитриева*  
**Мутации генов *BRCA1*, *BRCA2* — будущее предиктивной онкологии: обзор литературы . . . . . 13**
- Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин, У.Ю. Мальцева, А.Е. Мазур*  
**Возможные причины возникновения серозных выделений из сосков молочных желез . . . . . 17**
- Д.Е. Автомонов, А.А. Пароконная, Л.Н. Любченко, М.И. Нечушкин, Н.И. Поспехова*  
**Клинико-морфологические характеристики и прогноз *BRCA*-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста . . . . . 20**
- С.Г. Умарова, А.Д. Зикирходжаев, Ф.Н. Каримова, Д.С. Мирзоева*  
**Эпидемиология злокачественных новообразований органов репродуктивной системы в Республике Таджикистан . . . . . 24**

### ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- Н.А. Захарова, П.А. Григорьев, И.П. Громут, Л.Ф. Григорьева, А.В. Филимонов*  
**Опыт применения вакуумной аспирационной биопсии под рентгенологическим контролем в рамках маммографического скрининга на базе Округной клинической больницы Ханты-Мансийска . . . . . 28**

### ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- В.П. Летягин*  
**Эволюция хирургического лечения рака молочной железы . . . . . 32**
- И.В. Высоцкая*  
**Адьювантная терапия раннего рака молочной железы . . . . . 37**
- Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова*  
**Использование силиконовых протезов в реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы . . . . . 46**

### ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- И.В. Высоцкая*  
**Базовая терапия в лечении диффузной фиброзно-кистозной мастопатии . . . . . 52**
- Е.В. Меских, Н.И. Рожкова*  
**Применение прожестожеля при диффузных формах мастопатии . . . . . 57**

## MAMMOLOGY

### TOPICAL ISSUE

- A.Yu. Berezantsev, L.I. Monasyпова, S.V. Strazhev*  
**Clinical and psychological aspects of rehabilitation of women with breast cancer** ..... 8
- V.N. Dmitriev, I.V. Sukhoterin, I.I. Zybenko, T.V. Dmitrieva*  
**BRCA1, BRCA2 mutations — future of predictive oncology: a review of literature** ..... 13
- G.Kh. Khanafiyev, S.A. Berzin, U.Yu. Maltseva, A.E. Mazur*  
**Possible causes of serous nipple discharge** ..... 17
- D.E. Avtomonov, A.A. Parokonnaya, L.N. Lyubchenko, M.I. Nechushkin, N.I. Pospekhova*  
**Clinical and morphological characteristics and prognosis of BRCA-associated breast cancer in women of the reproductive age** ..... 20
- S.G. Umarova, A.D. Zikiryakhojaev, F.N. Karimova, D.S. Mirzoeva*  
**Epidemiology of the reproductive organs' malignant tumors in Tajikistan** ..... 24

### DIAGNOSIS OF BREAST TUMORS

- N.A. Zakharova, P.A. Grigoryev, I.P. Gromut, L.F. Grigoryeva, A.V. Filimonov*  
**The first results of using stereotactic vacuum-assisted breast biopsy within breast cancer screening program in State Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk** ..... 28

### TREATMENT OF BREAST TUMORS

- V.P. Letyagin*  
**Evolution of surgical treatment for breast cancer** ..... 32
- I.V. Vysotskaya*  
**Adjuvant therapy for early breast cancer** ..... 37
- D.D. Pak, E.A. Rasskazova*  
**Use of silicone implants in reconstructive plastic surgery for breast cancer** ..... 46

### PHARMACOTHERAPY

- I.V. Vysotskaya*  
**Basic therapy in the treatment of diffuse fibrocystic mastopathy** ..... 52
- E.V. Meskikh, N.I. Rozhkova*  
**Use of progestogel in diffuse forms of mastopathy** ..... 57



**ГИНЕКОЛОГИЯ**

**ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

*Т.П. Казубская, В.И. Логинов, Д.С. Ходырев, В.Д. Ермилова,  
Ю.Г. Паяниди, Н.В. Чхиквадзе, В.Ю. Сельчук, Э.А. Брага*  
**Метилирование генов *RASSF1A*, *RARβ2*, *SEMA3B* в эпителиальных опухолях молочной железы, яичников и при полинеоплазии . . . . . 61**

*А.В. Важенин, Н.А. Шаназаров, Ф.Х. Налгиева*  
**Морфологическая оценка эффективности рентгеноэндоваскулярных вмешательств при раке шейки матки . . . . . 69**

*Л.А. Ашрафян, И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, И.В. Шурупова,  
Е.П. Деревянко, Т.А. Катунина, А.В. Ульянова, Д.Б. Алимардонов*  
**Возможности позитронно-эмиссионной томографии в диагностике первичного и рецидивного рака яичников: обзор литературы . . . . . 75**

*Ю.С. Сидоренко, Э.А. Шурыгина, О.Г. Шишкина, В.В. Горобцова*  
**Информативность некоторых показателей эндокринного гомеостаза в формировании групп риска по развитию рака эндометрия . . . . . 83**

*Э.А. Шурыгина, О.Г. Шишкина, В.В. Горобцова*  
**Состояние баланса половых стероидов у больных раком тела матки молодого возраста . . . . . 88**

*Ю.Г. Паяниди, В.М. Шелепова, Н.В. Чхиквадзе, А.Ю. Кашурников, Д.С. Огай, В.Ю. Сельчук*  
**Роль онкомаркеров в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы . . . . . 92**

**ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**

*Э.К. Танривердиева, К.И. Жорданиа, Т.И. Захарова, Е.В. Приходько, Л.Т. Мамедова*  
**Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки — клинико-прогностические характеристики заболевания . . . . . 97**

*К.Е. Борисов*  
**Ведущая роль топотекана в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников . . . . . 102**

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

*Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, О.Е. Левченко, П.А. Крузе*  
**Сохранение функции яичников в процессе комбинированного лечения рака шейки матки . . . . . 113**

*З.Н. Шавладзе, Т.П. Березовская, А.А. Прошин,  
Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян, Н.И. Сыченкова, Ю.Т. Неборак*  
**Пограничная серозная папиллярная опухоль яичников: собственное наблюдение и краткий обзор литературы. . . . . 117**

**GYNECOLOGY**

**DIAGNOSIS OF REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS**

*T.P. Kazubskaya, V.I. Loginov, D.S. Khodyrev, V.D. Ermilova,  
Yu.G. Payanidi, N.V. Chkhikvadze, V.Yu. Selchuk, E.A. Braga*  
**Methylation of the *RASSF1A*, *RARβ2*, and *SEMA3B* genes in epithelial breast and ovarian tumors,  
and in patients with polyneoplasia. . . . . 61**

*A.V. Vazhenin, N.A. Shanazarov, F.H. Nalgieva*  
**Morphological evaluation of rentgenendovaskular interventions for cervical cancer . . . . . 69**

*L.A. Ashrafyan, I.P. Aslanidi, O.V. Mukhortova, I.V. Shurupova,  
E.P. Derevyanko, T.A. Katunina, A.V. Ulyanova, D.B. Alimardonov*  
**Possibilities of positron emission tomography in the diagnosis of primary and recurrent ovarian cancer:  
a review of literature. . . . . 75**

*Yu.S. Sidorenko, E.A. Shurygina, O.G. Shishkina, V.V. Gorobtsova*  
**Informative value of some endocrine homeostatic parameters in the formation  
of endometrial cancer risk groups. . . . . 83**

*E.A. Shurygina, O.G. Shishkina, V.V. Gorobtsova*  
**State of the balance of sexual steroids in the patients with cancer of the body of the uterus of young age . . . . . 88**

*Yu.G. Payanidi, V.M. Shelepova, N.V. Chkhikvadze, A.Yu. Kashurnikov, D.S. Ogay, V.Yu. Selchuk*  
**Role of oncomarkers in diagnosis of multiple primary neoplasms of female reproductive tract . . . . . 92**

**TREATMENT OF REPRODUCTIVE SYSTEM TUMORS**

*E.K. Tanriverdieva, K.I. Zhordania, T.I. Zakharova, E.V. Prihodko, L.T. Mamedova*  
**Adenosquamous cell carcinoma of the cervix — clinical and prognostic characteristics of the disease . . . . . 97**

*K.E. Borisov*  
**The leadership of topotecan in the treatment of recurrent platinum-resistant ovarian cancer . . . . . 102**

**ORIGINAL ISSUES**

*Yu.S. Sidorenko, G.A. Nerodo, O.E. Levchenko, P.A. Kruze*  
**Preservation of ovary function during combined treatment for cervical cancer . . . . . 113**

*Z.N. Shavladze, T.P. Berezovskaya, A.A. Proshin,  
L.I. Krikunova, L.S. Mkrtchyan, N.I. Sychenkova, Yu.T. Neborak*  
**Borderline papillary serous tumor of the ovary: the authors' observation and a concise review of literature . . . . . 117**

## Клинико-психологические аспекты реабилитации женщин, страдающих раком молочной железы

**А.Ю. Березанцев, Л.И. Монасыпова, С.В. Стражев**  
ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского;  
Онкологический диспансер № 3, Москва

**Контакты:** Андрей Юрьевич Березанцев [Berintend@yandex.ru](mailto:Berintend@yandex.ru)

*В статье представлены результаты изучения 110 женщин, перенесших радикальные операции в связи с раком молочной железы и находящихся на различных этапах катамнестического наблюдения. У 68,18% пациенток диагностированы психические расстройства пограничного уровня, у остальных — донозологические психические нарушения. Установлены взаимосвязи между клиническими факторами, индивидуально-личностными особенностями и параметрами качества жизни и социальной адаптации. Отмечены редукция психопатологических проявлений и улучшение субъективных параметров качества жизни пациенток в процессе проведения индивидуально подобранной психотерапии.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, пограничные психические расстройства, качество жизни, защитные личностные механизмы, психотерапия

### Clinical and psychological aspects of rehabilitation of women with breast cancer

**A. Yu. Berezantsev, L. I. Monasyпова, S. V. Strazhev**  
Serbsky National Research Centre for Social and Forensic psychiatry;  
Moscow oncologic dispensary № 3

*Results of studying of 110 women on various stages of follow-up care after radical surgery for breast cancer are stated in this article. Borderline mental disorders are diagnosed for 68.18% of patients, prenosological mental disorders — for the others. Interrelations between clinical factors, individually-personal features and parameters of quality of a life and social adaptation are ascertained. The reduction of psychopathological semiology and improvement of subjective parameters of patients' quality of life in the course of individually selected psychotherapy is marked.*

**Key words:** breast cancer, borderline mental disorders, quality of life, psychological defence mechanisms, psychotherapy

#### Введение

Одним из неблагоприятных патогенных факторов, влияющих на индивидуальное психическое здоровье, является наличие тяжелых соматических заболеваний, в том числе злокачественных новообразований, которые существенно изменяют качество жизни (КЖ) и уровень социальной адаптации пациентов. Высокий уровень нарушений психического здоровья среди онкологических больных отмечается многими исследователями, что подтверждает актуальность рассмотрения различных аспектов этой проблемы [1, 2]. В последние 20 лет во всем мире наблюдается всплеск интереса к различным психологическим аспектам злокачественных новообразований, прежде всего к аспектам предупреждения психиатрической заболеваемости и формирования эффективной адаптации у данного контингента больных, в связи с чем было сформировано новое научное направление — психоонкология. По определению J. Holland [3] психоонкология занимается двумя психологическими факторами, вызываемыми таким недугом, как рак: эмоциональной реакцией пациентов на всех стадиях заболевания, членов их

семей и лиц, осуществляющих уход за больными (психосоциальный фактор), а также психологическими, поведенческими и социальными факторами, которые могут влиять на заболеваемость и смертность вследствие онкологических заболеваний (психобиологический фактор). Получены многочисленные научные данные, подтверждающие эффективность проведения психосоциальных вмешательств у больных онкологического профиля, о чем свидетельствуют некоторые оценки исходов заболевания [4, 5].

Патогенез психических нарушений у онкологических пациентов сложен, поскольку определяется сочетанным воздействием на нервно-психическую сферу больных мощных астенизирующих экзогенно-органических и психотравмирующих влияний. Основу психопатологии онкологических пациентов составляют пограничные психические расстройства [6–11]. В формировании невротических расстройств при онкологической патологии немаловажная роль отводится и личностному фактору, определяющему ответ индивидуума на стрессовые влияния. Злокачественные опухоли молочной железы затрагивают как общие для онкологии, связанные с уху-



шением здоровья, инвалидизацией, экзистенциальным жизненным кризисом, так и присущие именно данной группе проблемы, обусловленные угрозой утраты привлекательности, женственности, значительным снижением самооценки, ощущением потери ценности для окружающих. В структуре онкологической заболеваемости женского населения России злокачественные новообразования молочных желез занимают 1-е место. В 2007 г. они составили 20% от всех случаев онкопатологии у женщин по сравнению с 2002 г., когда показатель был 13,1%. Доля рака молочной железы (РМЖ) достигает максимума в возрастной группе 40–54 года (29,7%), занимает 2-е место в возрастной группе 15–39 лет и имеет наибольший удельный вес в структуре смертности от онкологической патологии в целом — 17,3% [12].

Психические нарушения у женщин с онкологическими заболеваниями женской репродуктивной системы привлекают внимание многих исследователей ввиду их актуальности [13–15]. В работе С.Д. Галлиулиной [16] отмечено, что клиническая структура психических расстройств у больных РМЖ на диагностическом этапе представлена аффективными нарушениями в виде реакций депрессии, шока, аутоагрессии; на дооперационном этапе и в момент выписки из стационара — тревожно-депрессивным, в послеоперационном периоде — астено-депрессивным, на катamnестическом этапе — депрессивным синдромами.

Совершенствование методов лечения онкологических заболеваний в целях увеличения выживаемости онкологических пациентов неизбежно привело к возрастанию ценности такого понятия в онкологии, как КЖ, необходимости разработки надежных инструментов для оценки КЖ и лечебно-реабилитационных мероприятий, способствующих его повышению. В онкологических исследованиях оценка КЖ является важным критерием оценки эффективности лечения и имеет прогностическое значение. Основным принципом медицины — лечить больного, а не болезнь — не может быть реализован без оценки КЖ [17].

Одно из важных мест в улучшении КЖ пациентов с онкологическими заболеваниями и коррекции возникшей на их фоне психопатологической симптоматики занимают различные психосоциальные вмешательства [18]. Вопросы КЖ становятся особенно актуальными на катamnестическом этапе. Если на диагностическом и стационарном этапах внимание больных приковано к предстоящей операции, соблюдению определенного режима, на раннем катamnестическом — к оформлению инвалидности, что подразумевает регулярное общение с медицинскими работниками, то в дальнейшем у пациентов возникает необходимость привыкать к изменившимся обстоятельствам их жизни. В первую очередь это касается стойкого изменения социального статуса (инвалидность), внешнего облика

больных (последствия мастэктомии). После выписки из стационара у пациентов, как правило, обнаруживаются стремление к самоизоляции, утрата интереса к прежним развлечениям и внутрисемейным отношениям, несмотря на то, что у некоторых из них соматическое состояние вполне удовлетворительное.

### Материалы и методы

Обследованы 110 пациенток, находившихся под наблюдением в онкологическом диспансере № 3 г. Москвы. Возраст обследуемых варьировал от 28 до 70 лет, все пациентки имели верифицированный диагноз злокачественной опухоли молочной железы, перенесли мастэктомии и после стационарного лечения находились на различных этапах диспансерного наблюдения. Срок выписки из стационара составил от 2 мес до 3 лет. Из обследуемых пациенток 73,6% состояли в браке, 12,8% — вдовы, 10% — разведены, 3,6% — в браке никогда не состояли. С пациентками было проведено клиническое психопатологическое интервью с использованием критериев МКБ-10. Исследовались преморбидные личностные черты, бессознательные механизмы психологических защит, сознательные механизмы преодоления стресса (опросники Леонгарда, Индекс жизненного стиля Келлермана—Плутчика—Конте в адаптации Вассермана, Индикатор копинг-стратегии (КС) Амирхана). Для уточнения клинических параметров применялись шкалы тревоги и депрессии Гамильтона, шкала последствий событий Горовиц, Гиссенский опросник соматических жалоб, шкала астенического состояния. Сокращенный вариант опросника КЖ ВОЗ (WHOQOL\_bref) позволил оценить субъективные параметры КЖ пациенток.

Практически все пациентки после выписки из стационара испытывали чувство тревоги, неуверенности в будущем, опасения за свое здоровье и отмечали сопутствующие этому снижение настроения, нарушения сна и аппетита, снижение продуктивности умственной и физической деятельности. Именно на катamnестическом этапе у них появилось ощущение, что жизнь разделилась на «до» и «после» обнаружения злокачественного новообразования. Пациентки отмечали, что после прохождения полного курса лечения (хирургическая операция, лучевая и химиотерапия), когда отпала необходимость в ежедневном посещении медицинского учреждения и появилось много свободного времени, они почувствовали себя «ненужными обществу». Наиболее часто психологический дискомфорт был обусловлен мыслями о невостребованности для общества, невозможности работать и принимать полноценное участие в жизни социума; опасениями по поводу возможного обострения онкологического процесса; тревожными ожиданиями нарушений внутрисемейных и межличностных отношений в связи с изменением внешнего облика. Пациентки пережи-

вали по поводу утраты сексуальности, привлекательности для спутника жизни. У них формировалось мнение о том, что люди меняют свое отношение к онкологическим пациентам, жалеют их. Часть больных ( $n = 28$ ; 25,4%) сообщили, что избегают контактов с людьми, так как сами считают онкологическое заболевание заразным.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования практически у всех пациенток выявлено наличие той или иной степени акцентуации характера. Это может быть связано с заострением личностных черт в ситуации длительного, массивного стресса, связанного с болезнью. У 65,4% больных РМЖ отмечалось наличие стрессового фактора в течение от полугода до 5 лет перед манифестацией злокачественного процесса, и они высказывали предположение о возможной связи заболевания с длительной стрессовой ситуацией. Результаты, полученные с помощью опросника Индикатор КС, свидетельствуют о напряжении механизмов сознательных психологических защит, нахождении пациенток в ситуации дистресса и высоком риске формирования стрессогенных невротических расстройств у обследуемых. Показатели способа преодоления проблем «поиск социальной поддержки» были низкими у 19% пациенток, что может быть фактором риска развития нарушений социальной адаптации. Лишь у 6 (5,45%) обследованных пациенток показатели по всем адаптивным способам поведения в условиях стресса были в пределах нормы. Таким образом, у подавляющего числа пациенток отмечалась дисгармония сознательных (или полуосознанных) механизмов (Индикатор КС) преодоления проблем, связанных с болезнью.

При оценке бессознательных механизмов психологических защит (МПЗ) с помощью опросника Индекс жизненного стиля обнаружено высокое напряжение по использованию ряда эффективных механизмов психологических защит, однако у большинства обследуемых имела место одновременно высокая напряженность и по другим, дезадаптивным МПЗ (у 89,09% пациенток — напряжение по 2 МПЗ и более). У 45 пациенток выявлено напряжение по применению неадаптивных МПЗ (проекция, реактивное образование, вытеснение, замещение, компенсация, регрессия). Напряжение неэффективных, дезадаптивных механизмов личностных защит проявилось в тесной корреляции с результатами других клинических психодиагностических методик и психопатологического обследования.

У 75 (68,18%) обследованных пациенток были диагностированы нозологически очерченные психические расстройства пограничного уровня, у 35 (31,82%) — нозологические расстройства, которые представляли не резко выраженные, атипичные симптомокомплексы, не укладывающиеся в какую-либо диагностическую руб-

рику МКБ-10. Согласно критериям МКБ-10 у 34 (30,9%) пациенток психические расстройства соответствовали диагнозу F 43.22 (смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации), у 14 (12,72%) — F 48.0 (неврастения), у 12 (10,9%) — F 43.21 (продолжительная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации), у 6 (5,46%) — F 42.1 (смешанное тревожное и депрессивное расстройство), у 7 (6,36%) — F 06.6 (органическое эмоционально-лабильное — астеническое расстройство), у 2 (1,82%) — F 43.8 (другие реакции на тяжелый стресс). Донозологические расстройства были представлены сочетанием астенических симптомов с мягкими аффективными нарушениями. У 21 (19,09%) пациентки преобладали астенические симптомы, у 14 (12,73%) — аффективные в виде колебаний настроения, раздражительности, ощущения психического дискомфорта.

С помощью анкеты оценки КЖ ВОЗ и на основании объективных данных было установлено 4 варианта соотношения объективных параметров КЖ и их субъективной оценки больными:

1) адекватно-позитивный (пациентки оценивают свое социальное функционирование как хорошее при высоких объективных параметрах социального функционирования);

2) неадекватно-позитивный (оценивают свое социальное функционирование как хорошее при низких объективных параметрах социального функционирования);

3) адекватно-негативный (оценивают свое социальное функционирование как плохое при низких объективных параметрах социального функционирования);

4) неадекватно-негативный (оценивают свое социальное функционирование как плохое при высоких объективных параметрах социального функционирования).

Субъективная оценка КЖ в соотношении с объективными параметрами социальной адаптации у 49 (44,5%) больных была адекватно-негативной, у 29 (26,4%) — адекватно-позитивной, у 5 (4,5%) — неадекватно-позитивной, у 25 (22,6%) — неадекватно-негативной. У пациенток с астенической симптоматикой преобладали адекватно-негативная и адекватно-позитивная оценки КЖ. Неадекватно-негативная оценка коррелировала с депрессивной и тревожно-депрессивной симптоматикой. Отмечена корреляция между выраженностью психопатологической симптоматики (тревоги, депрессии по шкале Гамильтона, астении по шкале астенического состояния) и результатами по Опроснику КЖ. Низкая оценка КЖ наблюдалась у пациенток с более высокими показателями тревоги, депрессии. Высокие показатели по Опроснику соматических жалоб коррелировали с более высоким уровнем тревоги. Для улучшения психического состояния и КЖ была предложена комбинированная схема лечения,

включающая применение суггестивной (гипнотерапия по Тукаеву, аутогенная тренировка, релаксация по Джекобсону) и рациональной (огнитивно-поведенческая психотерапия, краткосрочные образовательные программы) психотерапии. Выбор психотерапевтической методики определялся суммарными результатами тестирования по опросникам Индикатор КС, Индекс жизненного стиля, опроснику КЖ ВОЗ.

Преобладание таких механизмов личностной защиты, как отрицание, вытеснение, замещение, предполагало использование суггестивных методик. Пациенткам с высокими показателями по использованию механизмов компенсации, интеллектуализация, реактивное образование были предложены когнитивно-поведенческие техники. Кроме того, учитывались результаты субъективной оценки социального функционирования по опроснику КЖ. Гипнотерапия была рекомендована пациенткам, низко оценивающим свое КЖ по сферам физическое состояние, психологическая сфера, уровень независимости. Кроме того, у пациенток, давших неадекватно-позитивную оценку своему социальному функционированию, была обнаружена высокая напряженность по МПЗ отрицание, вытеснение и регрессия, что также служило дополнительным показателем к назначению гипнотерапии. Пациентки, низко оценившие такие области своей жизни, как социальные отношения, окружающая среда, были настроены на активную работу с психотерапевтом и обсуждение проблем взаимоотношений, появившихся как в связи с онкологическим заболеванием, так и существовавших до него и служивших источником дистресса. Когнитивная терапия в данном случае воспринималась пациентками как более приемлемая.

В формате групповой и индивидуальной универсальной гипнотерапии по Р.Д. Тукаеву [19] психотерапию прошли 35 пациенток. Особенностью гипнотерапии по Тукаеву является работа с образами: внушение цветовых ощущений в гипнозе вызывает отчетливое, направленное (седативное либо активирующее) комплексное воздействие на человеческую психику, а через нее — и на весь организм в целом. Внушение цветовых образов с использованием седативных цветов приводит к нерезкой общей активации. Целенаправленное изучение и применение механизмов воздействия внушенных цветовых ощущений в гипнозе, аутогенной тренировке может расширить возможности словесного психотерапевтического воздействия, так как является его адекватным, синергизирующим фоном. Кроме того, проективная гипнотерапия по Тукаеву подразумевает комплексную оценку состояния пациента в процессе проведенного сеанса и с момента начала лечения.

В терапии тревожно-депрессивных, депрессивных состояний пациенток применялось внушение ощущения синего цвета, вызывающее седативное воздействие.

В группе и индивидуально с каждой пациенткой было проведено от 10 до 20 сеансов. Из них 19 больных дополнительно были обучены технике самогипноза и методике релаксации по Джекобсону. Психотерапию в формате индивидуальной когнитивно-бихевиоральной терапии прошли 10 пациенток. В основе когнитивного подхода лежит теоретическая посылка, согласно которой эмоции и поведение человека в значительной степени детерминированы тем, как он структурирует мир. Представления человека (вербальные или образные события, присутствующие в его сознании) определяются его установками и умопостроениями (схемами), сформированными в результате прошлого опыта [20]. Основной целью когнитивной терапии стало решение актуальных проблем пациенток, а также изменение дисфункционального, искаженного мышления и поведения.

Тревога, сниженный эмоциональный фон обследованных пациенток поддерживались иррациональными убеждениями относительно восприятия их родными и окружающими после обнаружения онкологического заболевания и калечащих операций, представлениями об инфекционной природе злокачественных новообразований, стремлением как можно быстрее вернуться к трудовой деятельности в прежнем объеме. При этом в ряде случаев игнорировалась необходимость определенной продолжительности реабилитационного периода для полного восстановления сил и работоспособности. С каждой пациенткой было проведено от 7 до 12 сеансов индивидуальной терапии. Эффективность психотерапевтических вмешательств оценивалась по изменению показателей клинических тестов (шкалы депрессии и тревоги Гамильтона, Гиссенского опросника соматических жалоб, шкала астенического состояния и опросник КЖ ВОЗ).

Влияние психотерапевтического вмешательства на КЖ оценивалось путем вычисления среднего процента улучшения КЖ. После проведения гипнотерапии отмечено увеличение КЖ с 2,66 (8,8%) до 7,2 (24,3%) баллов, в среднем на 5,7 (19%) баллов. После проведения когнитивно-бихевиоральной психотерапии показатели КЖ увеличились с 2,34 (7,8%) до 9,25 (30,8%) баллов, в среднем на 5,6 (18,6%) баллов. Гипнотерапия способствовала повышению показателей КЖ по следующим сферам: физическая, психологическая, духовная. Когнитивно-бихевиоральная психотерапия обеспечивала улучшение состояния по параметрам психологическая сфера, уровень независимости, социальные отношения, духовная сфера. Во всех наблюдаемых случаях у пациенток было зарегистрировано увеличение баллов по субсферам общее КЖ и состояние здоровья. Показатели тревоги и депрессии по шкале Гамильтона в среднем снизились до 3,4 и 5,2 соответственно после проведения гипнотерапии и до 3,9 и 4,4 — после проведения когнитивно-бихевиоральной психотерапии.



### Выводы

Таким образом, у 75 (68,18 %) обследованных пациенток с РМЖ выявлены нозологически очерченные пограничные психические расстройства с преобладанием тревожно-депрессивной симптоматики, у 35 (31,82%) — донозологические нарушения. При исследовании КС и механизмов личностных защит у большинства пациенток обнаружены несостоятельность сознательных адаптивных механизмов совладания со стрессом, а также напряженное использование дезадап-

тивных бессознательных механизмов психологических защит. Отмечена корреляция между выраженностью психопатологической симптоматики (тревоги, депрессии по шкале Гамильтона, астении по шкале астенического состояния) и результатами по Опроснику КЖ. Динамика психического статуса в процессе психотерапии свидетельствует об эффективности проведения психотерапевтического вмешательства при пограничных психических расстройствах у пациенток со злокачественной патологией молочной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Семке В.Я. Психиатрия и онкология. Грани соприкосновения. Сиб вестн психиатр наркол 2008;(3):7–12.
2. Смулевич А.Б., Андрущенко А.В., Бескова Д.А. Психические расстройства в онкологии (результаты мультицентровой программы «Синтез»). Псих расстр в общ мед 2009;(1):4–11.
3. Holland J. Psychooncology: where are we, and where are going? J Psychosoc Oncol 1992; 2:103–12.
4. Fawzy F.I., Fawzy N.W., Hyun C.S., et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping and affective state on recurrence and survival 6 years later. Arch General Psychiatr 1993; 50:681–9.
5. Stein S., Hermanson K., Spiegel D. New directions in psycho-oncology. Curr Opin Psychiatr 1993;(6):838–46.
6. Бажин Е.Ф., Гнездилов А.В. Психогенные реакции у онкологических больных. Методические рекомендации. Л., 1983.
7. Бехер О.А. Нервно-психические расстройства у женщин, страдающих раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007.
8. Бухтояров О.В., Архангельский А.Е. Психогенный кофактор канцерогенеза. Возможности применения гипнотерапии. СПб.: Алетейа, 2008.
9. Васянова В.В. Особенности психических нарушений у онкологических больных после гинекологических, урологических и проктологических операций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1996.
10. Менделевич В.Д. Пограничные психические расстройства после радикальных онкологических операций. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1994.
11. Самушия М.А., Мустафина Е.А. Нозогении (психогенные реакции) у женщин со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы. Псих расстр в общ мед 2007;(3):11–6.
12. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 году. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009; (3):20:55.
13. Архипова И.В. Клинические и реабилитационные аспекты психических расстройств у женщин с диагнозом рак молочной железы на этапе хирургического лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2008.
14. Шарова О.Н. Особенности психических расстройств у женщин после радикального лечения рака молочной железы и формирования при них механизмов психологической защиты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2000.
15. Hersh J. et al. Psychosocial intervention and quality of life in gynaecological cancer patients: a systematic review. J Psycho-Oncol 2009;18:795–810.
16. Галлиулина С.Д. Нервно-психические нарушения у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000.
17. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Качество жизни онкологических больных. Вопр Онкол 1999;44(6):749–52.
18. Куприянова И.Е., Семке В.Я. Качество жизни и психическое здоровье. Томск, 2004.
19. Тукаев Р.Д. Гипноз. Механизмы и методы клинической гипнотерапии. М.: МИА, 2006.
20. Бек А., Раш А., Шо Б., Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. СПб.: Питер, 2003.

## Мутации генов *BRCA1*, *BRCA2* — будущее предиктивной онкологии: обзор литературы

В.Н. Дмитриев, И.В. Сухотерин, И.И. Зыбенко, Т.В. Дмитриева  
ФГАОУ ВПО Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Контакты: Вадим Николаевич Дмитриев vadd@mail.ru

*В исследованиях последних лет продемонстрировано, что рак молочной железы у носителей мутаций генов BRCA1, BRCA2 по сравнению со спорадическими случаями имеет морфологические, иммунофенотипические и молекулярные особенности. Изучение данных особенностей позволит не только улучшить наше понимание наследственных форм рака, но также может использоваться для выделения групп, подлежащих обследованию на носительство данных мутаций.*

**Ключевые слова:** мутации *BRCA1*, *BRCA2*, наследственный рак молочной железы, рак яичников

### *BRCA1, BRCA2 mutations — future of predictive oncology: a review of literature*

*V.N. Dmitriev, I.V. Sukhoterin, I.I. Zybenko, T.V. Dmitrieva*  
*Belgorod State National Research University*

*In recent years, it has been demonstrated that breast cancer arising in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers differs in its morphological, immunophenotypic and molecular characteristics from sporadic breast cancer. In addition to improving our understanding of the biology of hereditary breast cancer, the recognition of these differences could also be used to predict BRCA mutation status in a given group of patients.*

**Key words:** *BRCA1, BRCA2 mutations, hereditary breast cancer, ovarian cancer*

#### **Введение**

Распространенность мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* варьирует в разных популяциях. Так, среди населения Северной Америки распространенность мутации *BRCA1* достигает от 1/500 до 1/1000, для *BRCA2* — от 1/250 до 1/500 и сильно различается в зависимости от исследуемой этнической группы (например, в популяции евреев Ашкенази частота мутаций составляет 1/40) [1].

Описано около 200 мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* [2, 3]. Большинство мутаций ответственны за нарушение синтеза белка. Остается значительное число мутаций (34% для *BRCA1* и 38% для *BRCA2*), кодирующих аминокислоты, биологический смысл которых не изучен. На сегодняшний день риск развития злокачественных новообразований в группе последних мутаций изучен недостаточно, и данный вид обследования не может быть рекомендован в качестве скрининга.

В настоящее время установлено, что около 5–10% всех случаев рака молочной железы (PMЖ) и яичников (РЯ) являются наследственными, и их развитие связано с высокопенетрантными герминальными мутациями в генах *BRCA1* (OMIM 113705) [4] и *BRCA2* (OMIM 600185) [5]. Генетические исследования показали взаимосвязь мутаций в генах *BRCA1* в локусе 17q21 и *BRCA2* в локусе 13q12.3. Эти две мутации обуславливают 1/2 и 1/3 случаев аутосомно-доминантного семейного PMЖ соответственно, но в популяции составляют < 5% всех случаев заболевания. Наличие

мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* также увеличивает риск развития РЯ у женщин, а изолированные мутации гена *BRCA2* в 10–20% случаев ответственны за развитие рака грудных желез у мужчин [1].

При проведении медико-генетического консультирования пациента с наследственными формами рака с целью осуществления генетического исследования на наличие мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* в первую очередь целесообразно определять локусы мутаций у онкобольного с последующим целенаправленным поиском выявленных локусов у родственников.

Распространенность мутаций *BRCA1* и *BRCA2* среди родственников представлена в табл. 1.

Приведенные в табл. 1 данные относятся к родственникам 1-й или 2-й линии при множественных случаях рака [6–11].

Ранее предполагалось, что мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* обуславливают до 75% случаев билатерального PMЖ и большинство случаев первично множественных PMЖ и РЯ [12]. Последние эпидемиологические исследования продемонстрировали, что распространенность данных мутаций у больных РЯ и PMЖ составляет около 45% [13] и значительно реже они встречаются при семейных формах PMЖ — в 15 (3 случая PMЖ в семье) и 25–35% (5 случаев PMЖ в семье) наблюдений.

По данным исследований Breast Cancer Linkage Consortium, представленным на рис. 1 и 2, риск развития PMЖ у женщин с мутациями в генах *BRCA1*

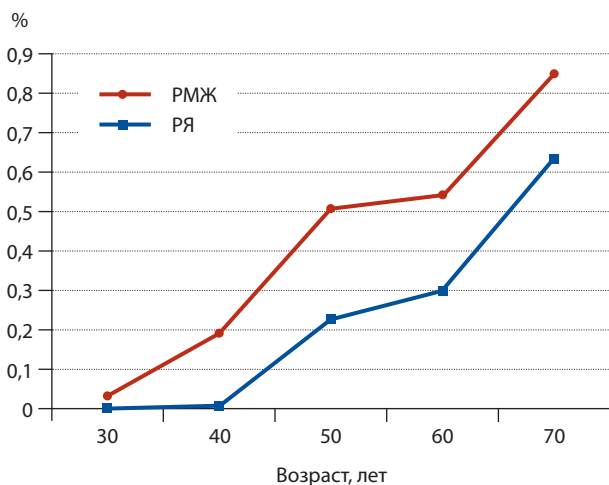
**Таблица 1.** Распространенность мутаций *BRCA1* и *BRCA2* у лиц 1-й и 2-й линии родства

Вероятность выявления мутации, %*	Клинические критерии
< 10	1 случай РМЖ или РЯ в семье
10	1 случай РМЖ в возрасте < 35 лет в семье
от 10 до 30	2 случая РМЖ в возрасте < 50 лет в семье; 1 случай РМЖ в возрасте < 40 лет в семье евреев Ашкенази
от 30 до 50	3 случая РМЖ в возрасте < 50 лет в семье; 4 или 5 случаев РМЖ в семье; 1 случай первично-множественного РМЖ и РЯ в семье
> 50	> 1 случая первично-множественного РМЖ и РЯ в семье; 4 случая РМЖ/рака грудных желез в семье; > 6 случаев РМЖ в семье

\*Частота выявления мутаций ниже приведенных цифр, так как генетические методы обладают 80% чувствительностью (если только не используется метод определения последовательности аминокислотных остатков в белках).

и *BRCA2* к 80 годам составляет 80–85% [14, 15], в гене *CHEK2* — 37%.

На рис. 1 и 2 четко прослеживается более раннее время манифестации рака указанных локализаций у носителей мутаций в гене *BRCA1*. Наличие мутаций в обоих генах также приводит к развитию РЯ, риск которого значительно выше в группе *BRCA1* (60% к 80 годам), чем в группе *BRCA2* (27% к 80 годам), при среднем уровне риска в популяции < 1%. Возраст дебюта заболевания также более ранний в группе *BRCA1* (30–40 лет) по сравнению с таковым в группе *BRCA2* (40–50 лет). Прогностическое значение имеет место расположения мутации. Так, установлено, что мутации 300 T > G в гене *BRCA1* и 4486 G > T в гене *BRCA2* зна-



**Рис. 1.** *BRCA1*-ассоциированный риск развития РМЖ и РЯ

**Таблица 2.** Риск развития рака различных локализаций у носителей мутации *BRCA1* и *BRCA2* к 80 годам

Ген	Риск развития, %				
	РМЖ	РЯ	рак грудных желез у мужчин	рак толстой кишки	РПЖ*
<i>BRCA1</i>	80–85	60	0?	6	6
<i>BRCA2</i>	80–85	27	5	0?	6–14

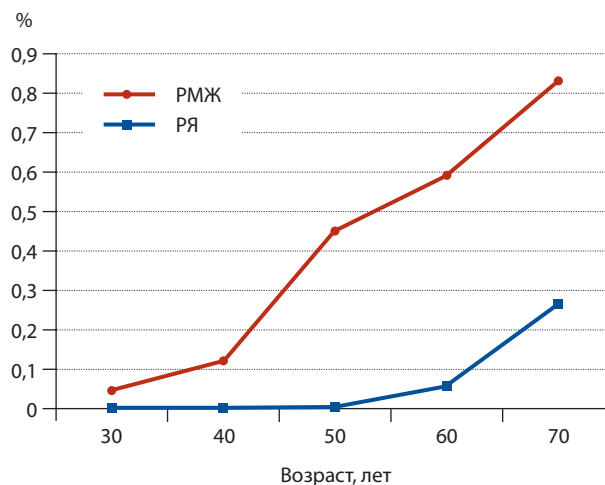
\*РПЖ — рак предстательной железы, риск возникновения увеличивается к 74 годам.

чительно повышают риск развития РМЖ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с мутациями центральной части гена *BRCA1* [16]. В ряде исследований показано, что образ жизни (физическая активность, отсутствие ожирения) также влияет на возраст манифестации рака, отдаляя его [17].

В табл. 2 представлен риск развития рака различных локализаций у носителей мутаций *BRCA1* и *BRCA2* [18].

При наличии мутаций гена *BRCA1* риск развития РПЖ увеличивается в 3 раза [19], а при мутациях гена *BRCA2* — от 3 до 7 раз [20, 21]. У носителей мутаций этот показатель к 74 годам достигает от 6 до 14% по сравнению с 2% в популяции. Наряду с этим, мутации гена *BRCA1* также обуславливают повышение риска развития рака толстого кишечника до 6% к 80 годам [19].

Недавнее исследование по оценке риска развития первично-множественных форм рака, в ходе которого были проанализированы данные 3728 пациентов — носителей мутации *BRCA2*, продемонстрировало статистически значимое увеличение риска возникновения рака в этой группе по следующим локализациям: предстательная железа, поджелудочная железа и желчевыводящие пути, желудок, маточные трубы и меланома кожи [21]. В связи с тем что доля злокачествен-



**Рис. 2.** *BRCA2*-ассоциированный риск развития РМЖ и РЯ

Таблица 3. Клинико-морфологические характеристики РМЖ у носителей мутаций *BRCA1*, *BRCA2* в сравнении со спорадическими случаями заболевания [22]

Показатель	<i>BRCA1</i>			<i>BRCA2</i>			Ненаследственный рак	
	<i>n</i>	%	<i>p</i>	<i>n</i>	%	<i>p</i>	<i>n</i>	%
Всего больных	46			40			364	
Эстроген:								
–	33	75	< 0,0005	15	38,5	0,013	75	20,9
+	11	25		24	61,5		283	79,1
Прогестерон:								
–	37	84,1	< 0,0005	21	53,8	0,014	122	34
+	7	15,9		18	46,2		237	66
Степень дифференцировки:								
высокая	1	2,2	< 0,0005	8	20,0	0,933	81	22,3
умеренная	11	24,4		17	42,5		154	42,4
низкая	33	73,3		15	37,5		128	35,3
Her-2/neu:								
–	30	100	0,017	27	100	0,023	269	83,8
+	0	0		0	0		52	16,2
Возраст больной, лет:								
≥ 50	16	34,8	< 0,0005	22	55	0,004	246	67,6
< 50	30	65,2		18	45		118	32,4

ных новообразований перечисленных локализаций очень мала, проведение скрининга у носителей мутации *BRCA2* является нецелесообразным; исключение составляет скрининг на РПЖ.

Низкий процент распространенности мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* в популяции обуславливает необходимость выделения групп риска для проведения генетического исследования. Наиболее перспективным является многофакторный анализ клинических данных больных с выявленной злокачественной опухолью женской репродуктивной системы (молочная железа и/или яичники).

Помимо отягощенного анамнеза, следует выделить ряд факторов, косвенно указывающих на наличие мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* (табл. 3).

Как следует из приведенных в табл. 3 данных, для наследственного *BRCA*-ассоциированного РМЖ характерны отсутствие рецепторов к эстрогенам и прогестерону, отрицательный Her-2 (отношение рисков — ОР 3705,2; 95 % доверительный интервал — ДИ 0–2,5 × 1022), низкая степень дифференцировки, ранний (< 50 лет) возраст дебюта (ОР 3,7; 95 % ДИ 1,5–8,7). Последние 2 фактора обуславливают актуальность раннего выявления и проведения адекватного

лечения у лиц с наличием мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*.

### Выводы

1. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* невысока и составляет в популяции < 1 %, что делает общепопуляционный скрининг экономически неоправданным и бесперспективным. Даже среди онкобольных РМЖ частота встречаемости мутаций в данных генах составляет от 5 до 10 %.

2. Тем не менее, наличие мутаций в данных генах имеет выраженное прогностическое значение для профилактики и раннего выявления таких онкологических заболеваний, как РМЖ, РЯ, РПЖ. Риск развития РМЖ к 80 годам составляет 80–85 %, РЯ — 27–60 %, РПЖ к 74 годам — 6–14 %.

3. Очевидной становится необходимость выделения групп риска по наличию мутаций генов *BRCA1*, *BRCA2* с целью проведения генетического исследования.

4. Помимо выяснения наследственного характера заболевания, к факторам, статистически достоверно связанным с мутациями в данных генах, относят отсутствие рецепторов к эстрогенам и прогестерону,



отрицательный Her-2, низкую степень дифференцировки, ранний возраст дебюта (< 50 лет).

5. Низкая степень дифференцировки, ранний возраст дебюта (< 50 лет) также обуславливают актуаль-

ность раннего выявления и своевременного лечения опухолей данных локализаций.

6. Локусы мутаций, обнаруженные у онкобольного, в дальнейшем могут способствовать целенаправленному поиску этих мутаций у его родственников.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Textbook of gynaecological oncology. A. Ayhan, M. Gultekin, P. Dursun eds. Ankara, 2012. Ch. 29; p. 191–4.
2. Shattuck-Eidens D., McClure M., Simard J. et al. A collaborative survey of 80 mutations in the *BRCA1* breast and ovarian cancer susceptibility gene. Implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 1995;273(7):535–41.
3. Shattuck-Eidens D., Oliphant A., McClure M. et al. *BRCA1* sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. Risk factor analysis and implications for genetic testing. *JAMA* 1997;278(15):242–1250.
4. Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994;266:66–71.
5. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 1995;378:789–92.
6. Easton D.F., Bishop D.T., Ford D. et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993;52(4):678–701.
7. Neuhausen S., Gilewski T., Norton L. et al. Recurrent *BRCA2* 617delT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *Nat Genet* 1996;13(1):126–8.
8. Offit K., Gilewski T., McGuire P. et al. Germline *BRCA1* 185delAG mutations in Jewish women with breast cancer. *Lancet* 1996;347:1643–5.
9. Tonin P., Weber B., Offit K. et al. A high frequency of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in 222 Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996;2(11):1179–83.
10. Langston A.A., Malone K.E., Thompson J.D. et al. *BRCA1* mutations in a population-based sample of young women with breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334(3):137–42.
11. Frank T.S., Manley S.A., Olopade O.I. et al. Sequence analysis of *BRCA1* and *BRCA2*: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2417–25.
12. Stratton M.R., Ford D., Neuhausen S. et al. Familial male breast cancer is not linked to the *BRCA1* locus on chromosome 17q. *Nat Genet* 1994;7(1):103–7.
13. Diez O., Osorio A., Duran M. et al. Analysis of *BRCA1* and *BRCA2* genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effects. *Hum Mutat* 2003;22(4):301–12.
14. Ford D., Easton D.F., Peto J. Estimates of the gene frequency of *BRCA-1* and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1457–62.
15. Ford D., Easton D.F., Stratton M.R. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62(3):676–89.
16. Scott C.L., Jenkins M.A., Southey M.C. et al. Average age-specific cumulative risk of breast cancer according to type and site of germline mutations in *BRCA1* and *BRCA2* estimated from multiple-case breast cancer families attending Australian family cancer clinics. *Hum Genet* 2003;112(5–6):542–51.
17. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Science* 2003;302:643–6.
18. Eeles R., Kaduri L. *BRCA 1/2* carriers and endocrine risk modifiers. *Endocr Relat Cancer* 1999;6(4):521–8.
19. Ford D., Easton D.F., Bishop D.T. et al. Risks of cancer in *BRCA1*-mutation carriers Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343:692–5.
20. Phelan C.M., Lancaster J.M., Tonin P. et al. Mutation analysis of the *BRCA2* gene in 49 site-specific breast cancer families. *Nature Genet* 1996;13(1):120–2.
21. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310–6.
22. Eerola H., Heinonen M., Heikkilä P. et al. Basal cytokeratins in breast tumours among *BRCA1*, *BRCA2* and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res* 2008;10(1):17.

## Возможные причины возникновения серозных выделений из сосков молочных желез

Г.Х. Ханафиев, С.А. Берзин, У.Ю. Мальцева, А.Е. Мазур

МУ ГКБ № 40; кафедра онкологии Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

*Контакты:* Гелюс Харисович Ханафиев hanafievgh@mail.ru

*В статье рассмотрены возможные причины возникновения серозных выделений из сосков молочных желез. В исследование вошли 62 пациентки в возрасте от 35 до 60 лет, обратившиеся с жалобами на серозные выделения из сосков молочных желез после длительного безуспешного лечения различными препаратами. У всех обследуемых проведено изучение содержания в крови плацентарного лактогена и состояния матки как возможной причины его появления вне беременности.*

**Ключевые слова:** молочная железа, серозные выделения, плацентарный лактоген

### Possible causes of serous nipple discharge

G.Kh. Khanafiyev, S.A. Berzin, U. Yu. Maltseva, A.E. Mazur

State Clinical Hospital Forty; Department of Oncology, Ural State Medical Academy, Yekaterinburg

*The paper considers the possible causes of serous nipple discharge. The study enrolled 62 patients aged 35 to 60 years who visited a physician for serous nipple discharge after long-term ineffective treatment with various drugs. The blood level of placental lactogen and the uterus as a possible cause of its nonpregnancy appearance were studied in all the examined.*

**Key words:** breast, serous discharge, placental lactogen

### Введение

В настоящее время тактика ведения пациенток при геморрагических, гнойных и молозивных выделениях из сосков молочных желез определена и не представляет сложности. Первые подлежат хирургическому лечению для удаления и гистологической верификации их источника, вторые — адекватной антибактериальной терапии, третьи — лечению антипролактинемическими препаратами, поскольку молозивные выделения из сосков связаны с гиперпролактинемией, развивающейся вне беременности.

Что же касается серозных выделений, то лечение их при отсутствии органических причин представляет сложную задачу, так как причина их возникновения пока точно не установлена. Между тем поиски способов лечения остаются чрезвычайно актуальными, поскольку наличие серозной сецернции молочных желез является не только фактором дискомфорта для пациенток, но и, будучи симптомом неустановленного нарушения гормонального баланса, аутоиммунного процесса или другой причины, может ассоциироваться с риском развития рака молочной железы.

Из источников литературы известны случаи появления серозных выделений из сосков у пациенток с эндометриозом, а также у женщин, перенесших аборт или применяющих в целях контрацепции внутриматочную спираль (ВМС) [1]. Это, несомненно, указывает на наличие у женщин с серозными выделениями из сосков молочных желез каких-либо гормо-

нальных сбоях. Но каких именно? В проведенных нами ранее исследованиях [2, 3] показано отсутствие значимых различий между пациентками с сецернирующими железами и здоровыми в плане содержания в крови стероидных гормонов женщинами. Также нами не обнаружено существенных различий и в содержании у них пролактина, хотя их ожидания, с учетом физиологических механизмов секреции в молочных железах, были вполне логичными.

В связи с тем что одним из аналогов пролактина является плацентарный лактоген (ПЛ), мы решили исследовать его наличие в крови как возможную причину возникновения серозных выделений из сосков.

ПЛ представляет полипептидный (белковый) гормон, известный также как хорионический или плацентарный соматомаммотропин. Считается, что ему принадлежит существенная роль в развитии молочных желез. ПЛ усиливает выработку прогестерона, стимулирует развитие молочных желез, обладает лактогенными свойствами и проявляет иммуносупрессивный эффект, имеющий большое значение для нормального развития беременности. По сравнению с пролактином ПЛ оказывает значительно более слабое действие на молочную железу, но концентрации его во время беременности столь высоки, что он, так же как и пролактин, становится важным компонентом лактогенеза. Секретируется ПЛ автономно, начиная с 5-й недели беременности. Содержание его постепенно нарастает, достигая максимума в позднем периоде беременности

(табл. 1), и резко снижается после родов (это обусловлено тем, что плацента — обычно единственный источник данного гормона) [4, 5].

**Цель исследования** — изучение у пациенток с серозными выделениями из сосков молочных желез содержания в крови ПЛ (аналог пролактина) и состояния матки как возможной причины его появления вне беременности.

### Материалы и методы

В исследуемую группу вошли 62 пациентки в возрасте от 35 до 60 лет, обратившиеся с жалобами на серозные выделения из сосков молочных желез после длительного безуспешного лечения различными препаратами.

После обследования и исключения гиперпролактинемии (в том числе лекарственной), гипотиреоза, беременности, внутрипротоковой папилломы, галактофорита, протокового рака пациентки получали лечение по поводу диффузной мастопатии (гомеопатическое, симптоматическое, блокаторами дофаминовых рецепторов, гестагены, ретромаммарные блокады, лаваж протоков и др.), которое предполагало, но не обеспечило ликвидацию симптома сецернирующих молочных желез.

На предмет поиска ПЛ у обследуемых пациенток исследовали кровь из локтевой вены: утром, натощак на аппарате MULTISCANLABSISTEM (Финляндия) по стандартным наборам реактивов DPG (Германия). Для оценки состояния матки, помимо рутинного клинического обследования, пациентки подвергались ультразвуковому исследованию малого таза, гистероскопии с цито- и гистологическим исследованием получаемого при этом материала.

### Результаты

Как видно из табл. 2, в крови у пациенток с серозными выделениями из сосков молочных желез был обнаружен ПЛ, причем в количествах, соответствующих ранним срокам беременности, каковой в действительности у них не было. Это является единственным достоверным отличием их гормонального статуса от статуса женщин с нормальными молочными железами.

Чем же могло быть вызвано появление ПЛ в крови у пациенток вне состояния беременности? Можно предположить, что его продуцентом является пролиферирующий эндометрий. Проведенное нами обследование гениталий и сбор анамнеза у пациенток продемонстрировали (см. табл. 2), что у 18 (29%) из 62 женщин имелась фибромиома матки, у 13 (19,1%) — гиперплазия эндометрия или полипоз, еще у 13 (19,1%) — эндометриоз. Шесть (8,8%) пациенток незадолго до обследования (в течение  $\leq 6$  мес) перенесли медицинский аборт, а в 12 случаях появление серозных выделений совпало с установкой с целью контрацеп-

ции ВМС (влияние которых на выброс гипофизарного пролактина описано в литературе).

Дальнейшее наблюдение за этими пациентками показало, что лечение патологий эндометрия (в нескольких случаях верифицированных на начальной стадии при отсутствии клинических проявлений) под контролем гинеколога (диагностические гистероскопии, удаление полипов эндометрия, лечение эндометриоза и т. д.) в большинстве случаев позволило ликвидировать серозные выделения из молочных желез.

Следовательно, одним из компонентов патогенеза серозной сецернции молочных желез (возможно, даже ведущим) является присутствие в крови ПЛ вне

**Таблица 1.** Показатели содержания в крови ПЛ при различных сроках беременности

Срок беременности, нед	Содержание ПЛ в крови, мг/л
10–14	0,05–1,7
14–18	0,3–3,5
18–22	0,9–5,0
22–26	1,3–6,7
26–30	2,0–8,5
30–34	3,2–10,1
34–38	4,0–11,2
38–42	4,4–11,7

**Таблица 2.** Содержание ПЛ в крови и состояние матки у больных с серозными выделениями из сосков молочных желез

Показатель	Число больных	
	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 35)
Возраст, лет	30–45	46–60
ПЛ крови, мг/л	0,044–0,59	0,01–0,068
Миома матки	8	10
Гиперплазия эндометрия (полипоз)	6	7
Эндометриоз	5	8
Аборт	3	3
ВМС	5	7

беременности. Причиной его появления могут быть пролиферативные процессы эндометрия. Клиническими же их проявлениями являются фибромиомы матки, полипы эндометрия, эндометриоз, состояния после перенесенных аборт, установка ВМС.

### Выводы

1. При наличии серозных выделений из сосков молочных желез в условиях нормальных показателей цитологии и микрофлоры протоков целесообразны

исследование содержания ПЛ в крови, а также оценка состояния эндометрия как возможного его источника.

2. При обнаружении патологии эндометрия от успешного ее лечения можно ожидать прекращения серозной секреции молочных желез.

3. Выявленное при серозной секреции молочных желез наличие в крови ПЛ может являться признаком начальной (субклинической) стадии патологии эндометрия, а также оценкой степени эффективности проводимого лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гинекология — национальное руководство. Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. М.: Гэотар-Медиа, 2009.  
2. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Мальцева У.Ю. Гормональный состав секрета секретирующих молочных желез. Сборник научных трудов «Актуальные во-

просы акушерства и гинекологии». Киров, 2008.  
3. Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М., Бушуева Т.В. Кистозная болезнь молочных желез. Монография. Екатеринбург, 2002.  
4. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фето-

плацентарной недостаточности различной степени тяжести. Вop гинекол акуш перинатол 2004;3(2):7–13.  
5. Handwerger S., Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13(4):343–56.



## Клинико-морфологические характеристики и прогноз BRCA-ассоциированного рака молочной железы у женщин репродуктивного возраста

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

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Автомонов [dgino@yandex.ru](mailto:dgino@yandex.ru)

*В последние годы приходится констатировать неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы среди пациенток репродуктивного возраста. Определенный научный интерес представляет группа больных репродуктивного возраста, у которых заболевание ассоциировано с носительством генов BRCA1 или BRCA2. Однако до настоящего времени не сложилось единого мнения о результатах выживаемости в данной группе пациенток. В настоящей работе представлены предварительные данные, касающиеся клинико-морфологических особенностей опухолей, и результаты общей и безрецидивной выживаемости больных репродуктивного возраста в зависимости от статуса гена BRCA1.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гены BRCA1/2, выживаемость, клинико-морфологические характеристики опухолей

### Clinical and morphological characteristics and prognosis of BRCA-associated breast cancer in women of the reproductive age

D.E. Avtomonov, A.A. Parokonnaya, L.N. Lyubchenko, M.I. Nechushkin, N.I. Pospekhova  
Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
under the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*During last years one should note an unstoppable increase of the breast cancer incidence among patients of reproductive age. A group of patients of young age with the breast cancer whose disease is associated with the BRCA1/2 genes is of particular scientific interest. However, until now no single opinion on survival results in the given group of oncological patients has been evolved yet. In this article, preliminary data on general and non-recurrence survival of patients of the reproductive age are given, depending on BRCA1 gene status.*

**Key words:** breast cancer, BRCA 1/2, survival, tumor characteristics

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться самым распространенным злокачественным новообразованием среди женского населения. В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости РМЖ. Подобная тенденция наблюдается и в отношении женщин молодого возраста. Ряд авторов считают, что за истекшие 20 лет произошло «омоложение» РМЖ. По данным одних исследователей, у пациенток в возрастной группе до 35 лет заболеваемость составляет от 2,6 до 7,5% [1], по сведениям других — от 6 до 16% [2, 3] от числа всех больных РМЖ. На сегодняшний день установлено, что все большее значение в развитии РМЖ у молодых пациенток приобретает фактор наследственной предрасположенности. По данным О.Е. Федоровой и соавт. [4], приблизительно в 5% случаев РМЖ возникает на фоне герминальных мутаций генов BRCA1 или BRCA2, причем на долю мутаций BRCA2 приходится только 0,5%. Еще 15–20% РМЖ ассоциировано с полиморфизмами генов, выступающих в роли модификаторов риска. Имеются данные о том, что риск развития РМЖ в течение жизни

у женщин с мутациями генов BRCA составляет 87% [5]. По данным отечественных ученых, при оценке возрастзависимой пенетрантности пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена BRCA1, отмечен в возрастной период 35–39 лет, тогда как в группе больных — носителей мутаций гена BRCA2 повышение заболеваемости наблюдается в возрасте 43 и 54 года [6].

Риск развития контралатерального РМЖ у носителей мутаций гена BRCA1 в возрасте до 70 лет составляет 64% [7]. По данным М.К. Graeser et al. [8], кумулятивный риск развития рака второй молочной железы через 25 лет после выявления рака первой среди членов BRCA1- или BRCA2-позитивных семей составил 47,4%. У носителей BRCA1-мутаций, страдающих РМЖ, риск возникновения рака второй молочной железы был в 1,6 раза выше, чем у носителей BRCA2-мутаций. Молодой возраст на момент выявления первой опухоли связан с более высоким риском развития рака второй молочной железы у пациенток, наследующих мутации гена BRCA1. У женщин с мутацией гена BRCA2 тоже выявлена некоторая тенденция к увеличению риска возникновения контралатерального РМЖ. Среди BRCA1-

позитивных пациенток в возрасте моложе 40 лет на момент диагноза первой опухоли рак второй молочной железы в последующие 25 лет развился в 62,9% случаев, в то время как среди женщин, которые на момент диагноза первой опухоли были старше 50 лет, опухоль второй молочной железы возникла всего в 19,6% наблюдений. В работе Н.И. Поспеховой и соавт. [9] показано, что у больных РМЖ, диагностированным в возрасте до 40 лет, развитие контралатерального РМЖ в 73% случаев было обусловлено наличием мутаций в гене *BRCA1*. Таким образом, патологический *BRCA*-генотип определяет высокий риск развития двустороннего РМЖ у пациенток молодого возраста.

Различия в молекулярном патогенезе между *BRCA*-ассоциированными и ненаследственными опухолями молочной железы предполагают, что эти новообразования могут различаться по морфологическим и прогностическим признакам. Герминальные мутации генов *BRCA* можно рассматривать как молекулярно-генетические маркеры, имеющие прогностическое значение. Так, *BRCA1*-ассоциированные опухоли обычно имеют отрицательные рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), в большинстве случаев Her-2/neu негативны, отмечается высокая частота мутаций *de novo* TP53. Тройной негативный РМЖ (т.е. отрицательные РЭ, РП и Her-2/neu) выявляется более чем у половины *BRCA1*-положительных больных. *BRCA2*-опухоли обычно экспрессируют РЭ и РП, для них характерна тенденция к более высокой дифференцировке и экспрессии Her-2/neu. Таким образом, очевидна связь патоморфологических характеристик опухоли с *BRCA*-генотипом. Течение и прогноз заболевания также ассоциированы с индивидуальными генетическими особенностями пациентки. Общая выживаемость больных РМЖ, связанным с мутациями гена *BRCA2*, достоверно выше показателей выживаемости пациенток со спорадическим РМЖ [6, 10, 11]. Однако в исследованиях О. Johannsson et al. [12, 13] не продемонстрировано различия показателей выживаемости у больных — носителей мутаций *BRCA1* и в контрольной (без мутаций) группе, отобранной по возрасту и стадии заболевания. Аналогичные данные были получены L. Verhoog et al. [14] при сравнении безрецидивной и общей выживаемости пациенток с подтвержденным носительством мутаций гена *BRCA1* с выживаемостью больных спорадическим РМЖ. *BRCA2*-ассоциированный РМЖ имел сходный прогноз с контрольной группой пациенток, страдающих спорадическим РМЖ, отобранных по возрасту. Общая выживаемость составила 74% для носителей мутации *BRCA2* и 75% для спорадических случаев. Безрецидивная 5-летняя выживаемость была одинаковой.

Исследования показали, что женщины с генетической предрасположенностью к РМЖ с большей частотой встречаются среди беременных пациенток, т.е. среди больных репродуктивного возраста [13]. В швейцарском исследовании молодые пациентки — носите-

ли мутаций генов *BRCA1/2* ( $n = 292$ ) чаще заболели РМЖ во время беременности [13].

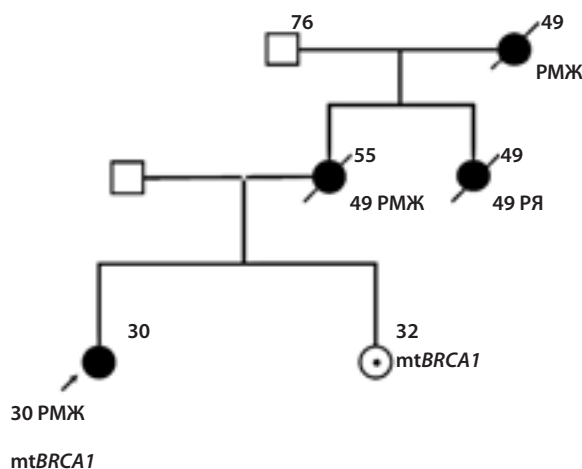
Таким образом, определенный научный интерес представляет расширение знаний о взаимосвязи индивидуального *BRCA*-генотипа с риском развития болезни и прогнозе заболевания у больных РМЖ молодого возраста с целью усовершенствования диагностических и лечебных подходов.

## Материалы и методы

Предварительное исследование, основанное на изучении историй болезни 74 пациенток с РМЖ в возрасте от 20 до 40 лет, показало, что при проведении ДНК-диагностики генов *BRCA1/2*, 13 (17,5%) женщин имели герминальные мутации гена *BRCA1*, у 31 (42%) больной мутаций не обнаружено. В 75% случаев в семьях носителей мутаций прослеживалось накопление случаев РМЖ. У 30 (40,5%) пациенток выявлены полиморфизмы гена *BRCA2*, клиническое значение которых изучено недостаточно. Таким образом, не обнаружено ни одной мутации гена *BRCA2*. Сравнительный анализ проводился в группах женщин без мутаций *BRCA*-генов и носителей *BRCA1*-мутаций. Пациентки с полиморфными вариантами гена *BRCA2* были исключены из анализа.

Время наблюдения составило от 3 до 60 (медиана — 45,7) мес.

На рисунке представлена классическая родословная семьи пациентки, страдающей наследственным *BRCA1*-ассоциированным РМЖ, диагностированным в возрасте 30 лет, и наблюдающейся в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.



Родословная семьи пациентки Е.

При оценке возрастных характеристик установлено, что у основного числа больных РМЖ — носителей мутаций генов *BRCA1* — заболевание было диагностировано в возрастной период 31–35 лет — 61,5% (8/13) случаев, тогда как в группе спорадического РМЖ в этом возрасте заболели лишь 38,7% (12/31) женщин.

**Таблица 1.** Клинико-морфологические характеристики больных ( $n = 44$ ) в зависимости от *BRCA*-статуса

Показатель	Число больных (%)		P
	без мутаций генов <i>BRCA1/2</i> ( $n = 31$ )	с мутациями гена <i>BRCA1</i> ( $n = 13$ )	
Возраст, лет:			
20–25	1 (3,2)	0	< 0,06
26–30	9 (29,0)	4 (30,8)	
31–35	12 (38,7)	8 (61,5)	
36–40	9 (29,0)	1 (7,7)	
Степень злокачественности:			
1-я	6 (19,3)	0	< 0,01
2-я	15 (48,3)	4 (30,7)	< 0,02
3-я	10 (32,2)	9 (69,2)	
РП:			
положительные	12 (38,7)	4 (30,7)	
отрицательные	19 (61,2)	9 (69,2)	
РЭ:			
положительные	17 (54,8)	6 (46,1)	
отрицательные	14 (45,2)	7 (53,8)	
Экспрессия гена <i>Her-2/neu</i> :			
(3+)	10 (32,2)	3 (23)	
(1+), (0)	21 (67,7)	10 (77)	
Стадия:			
Tis	1 (3,2)	1 (7,7)	
I	4 (12,9)	3 (23,1)	
IIA	8 (25,8)	4 (30,7)	
IIB	4 (12,9)	0	
IIIA	6 (19,3)	1 (7,7)	
IIIB	3 (9,7)	2 (15,4)	
IIIC	2 (6,5)	2 (15,4)	
IV	3 (9,7)	0	

**Таблица 2.** Общая и безрецидивная выживаемость в группе больных молодого возраста в зависимости от *BRCA*-статуса (%  $\pm$  стандартное отклонение)

Носительство мутаций генов <i>BRCA1/2</i>	Общая выживаемость		Безрецидивная выживаемость	
	3-летняя	5-летняя	3-летняя	5-летняя
Без носительства мутаций генов <i>BRCA1/2</i> ( $n = 28$ )	96,2 $\pm$ 3,7	64,1 $\pm$ 18	66,3 $\pm$ 13,4	50 $\pm$ 17,5
С носительством мутаций гена <i>BRCA1</i> ( $n = 13$ )	87,5 $\pm$ 11	87,5 $\pm$ 11	87,5 $\pm$ 11	86,4 $\pm$ 12
p	0,756		0,157	

При распределении по стадиям заболевания статистически значимых различий не зарегистрировано ( $p < 0,05$ ).

В ходе оценки гормонального статуса опухоли исследованных больных установлено, что *BRCA1*-ассоциированный рак чаще был отрицательным по РЭ и РП (69,2% случаев). В группе пациенток без носительства мутаций гена *BRCA1* также преобладали рецепторотрицательные опухоли (61,2%). Более высокая степень злокачественности ( $G_3$ ) была отмечена в группе больных с *BRCA1*-ассоциированными опухолями — 69,2% ( $p < 0,04$ ), и напротив, в группе пациенток с *BRCA*-негативным РМЖ преобладала вторая ( $G_2$ ) степень злокачественности — 48,3%. В большинстве случаев (67,7 и 77% соответственно) вне зависимости от *BRCA*-статуса гиперэкспрессии *Her-2/neu* не выявлено (табл. 1).

При дальнейшем наблюдении нами было установлено, что из 44 больных изучаемых групп от основного заболевания умерли 7 (15,9%) пациенток, в том числе 3 — с IV стадией РМЖ. Случаи смерти зафиксированы преимущественно в группе больных, не имевших мутации генов *BRCA1*: 6 (19,4%) из 31 (3 пациентки с IV стадией РМЖ). В группе с мутациями *BRCA1* отмечен 1 (7,7%) случай смерти. Прогрессирование заболевания имело место в 8 (19,5%) из 41 наблюдения (исключены 3 пациентки с IV стадией РМЖ), преимущественно в группе больных без носительства мутаций *BRCA* — 6 (21,4%) из 28. В группе *BRCA1*-ассоциированного РМЖ зарегистрировано 2 (15,4%) из 13 случаев прогрессирования заболевания. Локальных рецидивов в группе больных с носительством мутаций гена *BRCA1* не отмечено. У пациенток со спорадическим РМЖ наблюдалось 2 (6,5%) случая развития локального рецидива. Общая и безрецидивная выживаемость в группе были рассмотрены в зависимости от носительства мутаций исследуемых генов (табл. 2).

Различия показателей общей и безрецидивной выживаемости статистически не значимы (малая выборка в группе с мутациями *BRCA1*). Однако очевидна тенденция к более высоким уровням общей и безрецидивной выживаемости в группах молодых пациенток, наследующих мутации генов *BRCA1*, по сравнению с группой больных спорадическим РМЖ.

## Выводы

В 75% случаев носительство мутаций гена *BRCA1* у пациенток молодого возраста связано с онкологически отягощенным анамнезом. Пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена *BRCA1*, приходится на возрастную группу от 31 до 35 лет. При оценке выживаемости отмечаются более высокие показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости по сравнению с таковыми при спорадическом РМЖ.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3):132.
2. Innes K., Byers T., Schymura M. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. *Am J Epidemiol* 2000;152(12):1121–8.
3. Kothari A.S., Fentiman I.S. Breast cancer in young women. *Int J Clin Pract* 2002;56(3):184–7.
4. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г. и др. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах *BRCA 1/2* и *CHEK 2* у больных органо-специфичным раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция). *Мол биол* 2007;41(1):37–42.
5. Ford D., Easton D.F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families: The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676–89.
6. Любченко Л.Н., Гарькавцева Р.Ф. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование при наследственном раке молочной железы. В кн.: *Рак молочной железы*. Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. М.: РАМН, 2005. С. 198–209.
7. McDonnell S., Schaid D., Myers J. et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3938–43.
8. Graeser M.K., Engel C. et al. Risk of contralateral breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutants. *J Clin Oncol* 2009;27(35):25–30.
9. Поспехова Н.И., Логинова В.П., Шубин В.П. и др. Двухсторонний рак молочной железы в Российской популяции: молекулярно-генетические, семейные и клинические характеристики. *Мол мед* 2010;(3):38–42.
10. Brenner R.J., Bassett L.W., Fajardo L.L. et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial. *Radiology* 2001;218:866–72.
11. Brinton L., Devesa S. Incidence, demographics, and environmental factors. In: *Diseases of the breast*. Harris J., Morrow M., Lippman M. et al. eds. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. P. 159–68.
12. Johannsson O., Ranstam J., Borg A. et al. Survival of *BRCA1* breast and ovarian cancer in patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998;16(1):397–404.
13. Johannsson O., Borg A., Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* germline mutation carriers. *Lancet* 1998;352:1359–60.
14. Verhoog L., Brekelmans C., Seynaeve C. et al. Survival and tumor characteristics of breast cancer patients with germline mutations of *BRCA1*. *Lancet* 1998;35:316–21.



## Эпидемиология злокачественных новообразований органов репродуктивной системы в Республике Таджикистан

**С.Г. Умарова, А.Д. Зикирходжаев, Ф.Н. Каримова, Д.С. Мирзоева**

*ГУ Республиканский онкологический научный центр АМН МЗ РТ;  
Таджикский государственный медицинский университет*

*Контакты: Саида Гайратовна Умарова [saida.umarova@bk.ru](mailto:saida.umarova@bk.ru)*

*По мнению авторов, активная санитарно-просветительская работа, повышение информированности женщин об онкологических заболеваниях, пропаганда здорового образа жизни, разработка и внедрение скрининговых программ, а также выявление факторов риска с формированием групп риска позволят своевременно диагностировать заболевания и провести их адекватное лечение, что будет способствовать изменению эпидемиологической ситуации в Таджикистане в сторону снижения заболеваемости и смертности женщин от злокачественных опухолей органов репродуктивной системы.*

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, женская репродуктивная система, эпидемиология

### **Epidemiology of the reproductive organs' malignant tumors in Tajikistan**

**S.G. Umarova, A.D. Zikiryakhojaev, F.N. Karimova, D.S. Mirzoeva**

*State Institution Republic Cancer Scientific Center, Acad. Med. Sci. Ministry of Health, Republic of Tajikistan;  
Tajik State Medical University*

*The authors assert that active sanitary-educational work, increase of women's knowledge about oncological diseases, propagation of healthy way of life, working out and introduction of screening programs, and also revealing of risk factors with formation of groups of risk, will allow to reveal and spend in due time adequate treatment of diseases, having changed thereby an epidemiological situation in Tajikistan towards decrease in disease and death rate of women from malignant tumors of the organs of reproductive system.*

**Key words:** malignant tumors, women's reproductive system, epidemiology

#### **Введение**

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), в структуре онкологической заболеваемости женщин ведущими и самыми распространенными являются злокачественные опухоли органов репродуктивной системы (ЗООРС), составляющие 35 % среди всех злокачественных новообразований у женщин [1, 2]. Ежегодно в мире регистрируется около 800 тыс. случаев рака молочной железы (РМЖ) и 851,9 тыс. — рака половых органов [3]. На долю злокачественных опухолей женских половых органов приходится 17 % [4, 5]. Статистические данные свидетельствуют также о росте смертности при этих нозологических формах патологии. Ежегодно в России от основных локализаций рака репродуктивных органов погибает около 44 тыс. женщин [6, 7]. При этом летальность в течение первого года с момента установления диагноза возросла до 21,8 % по всем 4 основным локализациям рака репродуктивных органов. Такие показатели обусловлены высоким удельным весом больных с запущенными стадиями опухолевого процесса: при раке яичников (РЯ) — 62 %, раке шейки матки (РШМ) — 40 %, РМЖ — 38 % и раке эндометрия — 18 % [8].

В связи с омоложением возраста заболевших женщин и выявлением большинства пациенток с распространенными и запущенными формами заболевания данная проблема выдвигается на ведущее место в противораковой борьбе.

Изучение статистических и эпидемиологических сведений о заболеваемости различных групп населения Республики Таджикистан злокачественными новообразованиями и смертности от них является одной из основных задач Национальной программы против рака на 2010–2015 гг.

**Цель исследования** — анализ эпидемиологической ситуации по ЗООРС для разработки рекомендаций по профилактике и ранней диагностике заболеваний у женщин Республики Таджикистан.

#### **Материалы и методы**

Для анализа статистических и эпидемиологических данных по ЗООРС у женщин нами была использована информация из следующих официальных отчетов: формы № 7 и 35 «Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и «Отчет о контингентах больных злокачественными новообразованиями» по Республике Таджикистан за 2002–2010 гг., которые характеризуют

распределение злокачественных новообразований по локализациям, полу, возрасту, а также содержат информацию о состоящих на учете и умерших от злокачественных опухолей больных; статистические сборники Государственного комитета статистики Республики Таджикистан за 2008–2010 гг.; отчеты об охране окружающей среды республики за 2009–2010 гг.; статистические данные о мужчинах и женщинах за 2010 г., а также базы данных Центра медицинской статистики и информации Министерства Здравоохранения Республики Таджикистан.

## Результаты и обсуждение

Эпидемиологическая ситуация по различным заболеваниям в республике прежде всего обусловлена происходящими в стране демографическими изменениями, которые характеризуются высокими показателями рождаемости (28,2 на 100 тыс. населения) и низким уровнем смертности населения. Общие коэффициенты смертности населения варьируют в пределах 4,6–5,1 на 100 тыс. населения. Наблюдается низкий уровень урбанизации и высокий — внешней трудовой миграции. Несмотря на улучшение уровня жизни, в период с 2003 по 2007 г. бедность по-прежнему остается широко распространенным явлением в Таджикистане. Уровень общей бедности в 2007 г. составил 53,5%, а уровень крайней бедности — 17,1%. Реализация программ в области здравоохранения в значительной степени зависит от иностранных инвестиций и международной помощи. Улучшение репродуктивного здоровья населения является ключевой стратегией здравоохранения. В структуре постоянного населения республики удельный вес женщин в 2010 г. составил 49,8%, из них 49,3% — детородного возраста.

Многие проблемы, связанные с онкологической патологией, обусловлены региональными особенностями условий и уклада жизни. Большинство (72%) населения республики проживает в сельской местности с различными климатогеографическими, экологическими и социально-экономическими особенностями. Среди женщин распространены субтропическая анемия, инфекционные заболевания, болезни эндокринной системы, обусловленные малокалорийным питанием, низким уровнем медико-санитарных услуг и ограниченным доступом к ним, частыми родами, истощающими организм женщин и повышающими их смертность. В то же время сохраняется высокая репродуктивная активность в возрастных группах женщин, когда беременность сопряжена с высоким риском для здоровья и жизни.

В Таджикистане наблюдается тенденция к неуклонному росту заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. Так, если в 2005 г. заболеваемость населения злокачественными опухолями составляла 28,7 на 100 тыс. населения, то в 2009 г. этот показатель был равен 36,6. При этом в том же

2009 г. заболеваемость женского населения была гораздо выше, чем мужского — 40,2 и 32,2 на 100 тыс. населения соответственно (табл. 1).

Следует отметить, что уровень заболеваемости женщин злокачественными опухолями за последние 5 лет по интенсивному показателю на 100 тыс. населения увеличился с 32,5 в 2004 г. до 40,2 в 2009 г. В 2009 г. число вновь выявленных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы в республике достигло 755 (27,6% среди всех злокачественных опухолей). Среди заболевших пациенток большинство ( $n = 504$ ; 66,7%) оказались жительницами сельской местности с низким социально-экономическим положением и домохозяйки.

ЗООРС в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями заняли 1-е ранговое место — 755 (49,9%), на 2-м месте — опухоли желудочно-кишечного тракта — 329 (21,7%), на 3-м — кожи — 105 (6,9%), на 4-м — кроветворной и лимфоидной систем — 73 (4,8%) и на 5-м — дыхательных путей — 65 (4,2%).

Среди ЗООРС на протяжении последних 5 лет лидирующие позиции занимают РМЖ и РШМ. Ежегодно выявляется до 300 новых случаев РМЖ и более 200 — РШМ (табл. 2).

В 2009 г. среди ЗООРС наиболее высоким оказался удельный вес РМЖ — 349 (23,1%), далее следуют РШМ — 253 (16,7%), РЯ — 88 (5,8%), РТМ — 53 (3,5%) и ТОМ — 12 (0,8%). По сравнению с 2002 г., где удельный вес РМЖ составлял 223 (22,4%), РШМ — 163 (16,3%), РЯ — 44 (4,4%) и ТОМ — 6 (0,6%), в 2009 г. максимальный прирост заболеваемости отмечался при РЯ — 1,4%; при РМЖ он достигал 0,7%, при РШМ — 0,4%, при ТОМ — 0,2%. В отношении РТМ наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости на 1,1% (3,5% в 2009 г. против 4,6% в 2002 г.).

Таблица 1. Динамика заболеваемости населения злокачественными новообразованиями

Год	Мужчины		Женщины	
	абс.	на 100 тыс. населения	абс.	на 100 тыс. населения
2004	1005	29,9	1087	32,5
2005	931	26,8	1036	30,0
2006	875	25,4	1152	33,1
2007	967	27,0	1211	34,0
2008	922	25,2	1296	35,6
2009	1218	32,2	1512	40,2

Таблица 2. Динамика заболеваемости женщин ЗООРС

Год	Всего ЗООРС	На 100 тыс. населения	РМЖ	РШМ	РТМ*	РЯ	ТОМ**
2004	1087	32,5	231	152	43	58	10
2005	1036	30,0	228	167	49	57	3
2006	1152	33,1	227	198	51	62	15
2007	1211	34,0	250	249	53	57	11
2008	1296	35,6	279	226	71	90	18
2009	1512	40,2	349	253	53	88	12
2010	1591	42,3	368	278	70	95	21

\* РТМ — рак тела матки, \*\*ТОМ — трофобластические опухоли матки.

Согласно учетно-отчетной документации по республике в 2010 г. на учете состояло всего 4765 женщин со злокачественными новообразованиями различных локализаций (12,7% от общей численности женщин — 3753,3). Впервые выявлен 1591 новый случай онкологической патологии (42,3 на 100 тыс. женского населения). Число ЗООРС составило 832 (52,3%), из них РМЖ — 368 (23,1%), РШМ — 278 (17,4%), РТМ — 70 (4,3%), РЯ — 95 (5,9%) и ТОМ — 21 (1,3%).

Таким образом, по сравнению с 2009 г. в 2010 г. зафиксирована тенденция к росту числа больных РТМ на 0,8%, РШМ — на 0,7%, ТОМ — на 0,5% и РЯ — на 0,1%. Также в 2010 г. заболеваемость ЗООРС у женщин республики значительно возросла по всем нозологиям. Так, если в 2002 г. заболеваемость РМЖ составляла 7,1, то в 2010 г. — 9,8, РШМ — 5,1 и 7,4, РТМ — 1,4 и 1,8, РЯ — 1,3 и 2,5, ТОМ — 0,1 и 0,5 на 100 тыс. женщин соответственно.

На начало 2009 г. на учете состояло всего 4482 женщины со злокачественными опухолями различных локализаций, из них на учете более 5 лет с момента установления диагноза находились 974 (21,7%) пациентки, а из общего числа женщин со ЗООРС — 2671; более 5 лет с момента установления диагноза наблюдаются 642 (24%) женщины: при РМЖ — 23%, РШМ — 25,7%, РТМ — 17,5%, РЯ — 12,5% и ТОМ — 16,5%.

Последние 4 года в республике от злокачественных опухолей каждый год умирает более 1000 женщин.

На рисунке представлена динамика смертности женщин от злокачественных опухолей за 2002–2009 гг.

Смертность пациенток от злокачественных опухолей также имеет тенденцию к росту. Так, если в 2002 г. смертность составляла 23,6 на 100 тыс., то в 2009 г. данный показатель был равен 30,3, смертность от ЗООРС — 9,1 и 14,6 соответственно.

Важным показателем деятельности службы является показатель одногодичной летальности. При РМЖ одногодичная летальность достигает 18,3%, при РШМ — 21,1%, при РТМ — 17,6%, при РЯ — 29,8% и при ТОМ — 17,2%. Летальность женщин от РМЖ по республике составила 5,9 на 100 тыс., РШМ — 5,2, РТМ — 1,1, РЯ — 1,8 и ТОМ — 0,2.

### Выводы

Таким образом, с учетом данных статистики можно сделать вывод, что заболеваемость и смертность женщин Республики Таджикистан от злокачественных опухолей имеет тенденцию к росту. В структуре заболеваемости женщин наиболее высок удельный вес ЗООРС — 49,9–52,3%, в возрасте 45–54 лет — 67 (35,4%). Среди ЗООРС по республике лидирующее место упорно занимает РМЖ, заболеваемость которым составляет 9,8 на 100 тыс. женщин. Это обстоятельство требует принятия решительных мер по профилактике, повышению ин-



Динамика смертности женщин от ЗООРС в 2002–2009 гг.

формированности женщин, организации маммографического скрининга во всех регионах для ранней диагностики заболевания. На основании показателей частоты и возрастного распределения больных РМЖ с учетом тенденции к росту заболеваемости в возрастной категории 35–44 года проведение маммографического скрининга следует начинать с 35 лет.

Высокие показатели заболеваемости РШМ по республике (7,4 на 100 тыс. женщин) и омоложение контингента больных РШМ указывают на необходимость разработки и широкого внедрения цитологического скрининга для ранней диагностики заболевания начиная с 20-летнего возраста или согласно рекомендациям ВОЗ — через 3 года с момента начала половой жизни.

Максимальный прирост заболеваемости при РЯ в 2009–2010 гг. (1,4%), а также высокая доля запущенных

случаев данной патологии по республике (35,2%) свидетельствуют о том, что для ранней диагностики заболевания необходимо широкое использование ультразвукового метода и своевременное безотлагательное лечение доброкачественных опухолей яичников и хронических воспалительных процессов придатков матки.

Активная санитарно-просветительская работа, повышение информированности женщин об онкологических заболеваниях, пропаганда здорового образа жизни, разработка и внедрение скрининговых программ, а также выявление факторов риска с формированием групп риска позволят своевременно диагностировать заболевание и провести их адекватное лечение, что будет способствовать изменению эпидемиологической ситуации в сторону снижения заболеваемости и смертности женщин от ЗООРС.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Cancer incidence in five continents. JARC Sci Publ., Lyon, 1997. V. 7, p. 143.
2. Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Пак Д.Д. и др. Сборник материалов Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы маммологии». Барнаул, 2001; с. 221–5.
3. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin M. Cancer incidence, mortality and prevalence world wide. Lyon: JARC Press, 2001.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные новообразования в России накануне XXI века как медицинская и социальная проблема. Рос онкол журн 1998;(3):8–21.
5. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. ОЖРС 2009;1–2:76–80.
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М., 2005.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 г. М., 2007.
8. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Басова И.О. и др. Возможные пути реорганизации первичной медико-санитарной помощи в гинекологии в аспекте эффективной ранней диагностики рака репродуктивных органов. ОЖРС 2008;(4):57–63.



## Опыт применения вакуумной аспирационной биопсии под рентгенологическим контролем в рамках маммографического скрининга на базе Окружной клинической больницы Ханты-Мансийска

Н.А. Захарова, П.А. Григорьев, И.П. Громут, Л.Ф. Григорьева, А.В. Филимонов

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

Контакты: Наталья Александровна Захарова [nataly-okb@yandex.ru](mailto:nataly-okb@yandex.ru)

В течение IV квартала 2009 г. и в 2010 г. после проведения маммографического скрининга было выполнено 39 вакуум-ассистированных биопсий (ВАБ) молочной железы под рентгенологическим контролем. В результате выявлено 5 (13%) случаев непальпируемого рака молочной железы и 34 — локальных доброкачественных изменений молочной железы. Использование метода ВАБ для уточняющего обследования способствует улучшению качества реализации скрининговых мероприятий, позволяя как диагностировать ранние стадии рака молочной железы, так и снижать количество секторальных резекций данного органа при наличии минимальных очаговых изменений.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, вакуумная аспирационная биопсия

### The first results of using stereotactic vacuum-assisted breast biopsy within breast cancer screening program in State Clinical Hospital of Khanty-Mansiysk

N.A. Zakharova, P.A. Grigoryev, I.P. Gromut, L.F. Grigoryeva, A.V. Filimonov

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

The main aim of this study is to evaluate the results of vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast as a method for further assessment within breast cancer screening program. In State Clinical Hospital 39 women have been undergo VAB after screening mammography during 15 months (2009–2010 years). 5 (13%) breast cancer cases were detected. Also with VAB were detected 34 patients with local benign changes of the breast, therefore they avoided surgical open biopsy. The using of VAB as a method for further assessment within screening can increase the rate of screen-detected breast cancers at early stage and decrease the number of open surgery biopsy of the breast.

**Key words:** breast cancer, stereotactic vacuum-assisted breast biopsy

#### Введение

Стандарт мероприятий при диагностике заболеваемости молочной железы (МЖ) известен как «тройной тест»: комбинация медицинского осмотра, изучение структуры МЖ (маммография и/или ультразвуковое исследование — УЗИ) и, при необходимости, взятие образца ткани из подозрительного очага для патоморфологического исследования [1, 2]. Наиболее часто для последнего вида обследования используют тонкоигольную аспирационную биопсию или трепан-биопсию, которые при необходимости выполняют под ультразвуковым или рентгенологическим контролем. Однако даже визуальный контроль, применяемый при осуществлении указанных видов биопсий, не позволяет точно установить диагноз почти в 10% случаев. Причинами могут быть либо сложное для проведения манипуляции расположение подозрительного очага в МЖ, либо недостаточное количество предоставляемого для исследования материала при пограничных изменениях типа LCIS, DCIS — дольковый или протоковый рак *in situ* [3, 4].

Основными достоинствами вакуумной биопсии в сравнении с другими методиками исследования (трепан- или тонкоигольная аспирационная биопсия) являются [5]:

1) значительно больший забор материала для исследования (300 мг максимально по сравнению с 17 мг в среднем при использовании иглы 14 G при трепан-биопсии);

2) улучшенный забор образцов из очага скопления микрокальцинатов (вплоть до полного удаления очага);

3) повышение качества дифференциальной диагностики между атипией и раком *in situ* на 50%;

4) уменьшение количества сомнительных результатов гистологического исследования;

5) меньшая травматизация клеток при заборе образца;

6) возможность эвакуировать гематому вакуумом по ходу проведения процедуры;

7) возможность размещения метки в области вмешательства;

8) возможность полного удаления доброкачественных новообразований размером до 2 см;

9) возможность введения анестетика в область вмешательства по ходу процедуры.

Вакуум-биопсию, как правило, применяют для дополнительного обследования при выявлении непальпируемых образований при скрининге. Это обуславливает необходимость обеспечения визуального контроля во время осуществления процедуры. При этом при выполнении вакуум-биопсии могут быть использованы 3 вида инструментального обследования МЖ: рентгенологическое, ультразвуковое и магнитно-резонансно-томографическое [6–9].

### Материалы и методы

Стандарт скрининга рака МЖ (РМЖ), осуществляемого в Окружной клинической больнице Ханты-Мансийска с 2007 г., включает выполнение снимков каждой МЖ в 2 проекциях (прямая и косая) для пациенток в возрасте старше 40 лет и оценку снимков одним рентгенологом. Частота обследования — 1 раз в 2 года. С 2007 г. все обследования проводят только на цифровом маммографе.

При выявлении локальной патологии пациентке рекомендуется пройти дополнительное обследование. После консультации онколога в первую очередь выполняется УЗИ МЖ. В некоторых случаях очаговые изменения, визуализируемые на маммограммах при УЗИ, четко не лоцируются. Как правило, данная ситуация возникает при обнаружении на скрининговой маммограмме очага скопления микрокальцинатов в МЖ. С ноября 2009 г. в Окружной клинической больнице всем женщинам с указанными выше изменениями рекомендуется выполнение вакуум-ассистированной биопсии (ВАБ) МЖ под рентгенологическим контролем. Манипуляцию проводят в горизонтальном положении на животе с использованием «prone table», когда МЖ опускается в отверстие в столе; все манипуляции осуществляются вне поля зрения пациентки (рис. 1).



Рис. 1. Положение пациентки при проведении ВАБ

Точность при использовании данной позиции достигает 98%. Возможность забора ткани МЖ как во фронтальной, так и в латеральной позиции делает доступным вмешательство практически в любом отделе МЖ.

Методика выполнения вакуум-биопсии под рентгенологическим контролем, применяемая в качестве диагностической процедуры, состоит из нескольких этапов.

I этап. Местная анестезия кожи в месте введения иглы и далее — паренхимы МЖ по направлению к образованию и в области предполагаемого вмешательства. Используется 2% раствор лидокаина.

II этап. Так же как и при выполнении трепан-биопсии — рассечение кожи скальпелем для облегчения введения биопсийной иглы (при применении зонда 8 G кожа не надсекалась).

III этап. Позиционирование МЖ, включающее размещение, компрессию и контрольные снимки МЖ для обеспечения оптимального расположения зоны интереса, определение фронтального или латерального направления при заборе материала.

IV этап. Непосредственно выполнение вакуум-биопсии с рентгенологическим контролем во время и после завершения манипуляции.

V этап. Установка рентгенологически визуализируемой метки в область проведения манипуляции.

VI этап. Профилактика возникновения гематомы или серомы после процедуры — тугое бинтование МЖ эластичным бинтом на сутки, холод на область вмешательства (на уже забинтованную железу) на 20–30 мин.

VII этап. Контрольный осмотр через сутки после процедуры.

### Результаты

В целом за период, включающий IV квартал 2009 г. и 2010 г., в онкологическом отделении Окружной клинической больницы было выполнено 39 ВАБ под рентгенологическим контролем.

Все пациентки направлялись на указанную процедуру по результатам прохождения маммографического скрининга.

В результате проведенного обследования было диагностировано 5 (13%) случаев РМЖ. По стадиям злокачественные новообразования распределились следующим образом: 1 случай DCIS, 1 — T2N0M0 и 3 — T1N0M0. Все опухоли при медицинском осмотре МЖ были непальпируемыми. Все больные получили радикальное лечение и в настоящий момент находятся на диспансерном учете у онколога. Также по результатам ВАБ было выявлено 10 случаев пролиферативной мастопатии, 5 фиброаденом МЖ, 14 случаев непролиферативной мастопатии и 5 — локального фиброза, развившегося на фоне жировой инволюции.

Все пациентки через сутки были осмотрены проводившим манипуляцию онкологом. В 2 случаях при выполнении ВАБ были обнаружены признаки гематомы в МЖ, не потребовавшие хирургического вмешательства. Эти симптомы были купированы в результате проведения консервативного лечения.



Рис. 2. Позиционирование очага скопления микрокальцинатов в МЖ и контроль расположения биопсийной иглы до и после выстрела

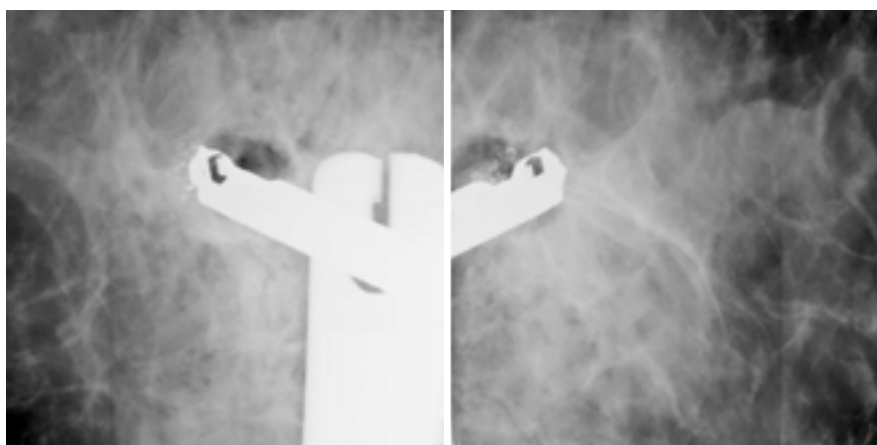


Рис. 3. Забор материала. Участок МЖ пониженной рентгенологической плотности около иглы — после ВАБ

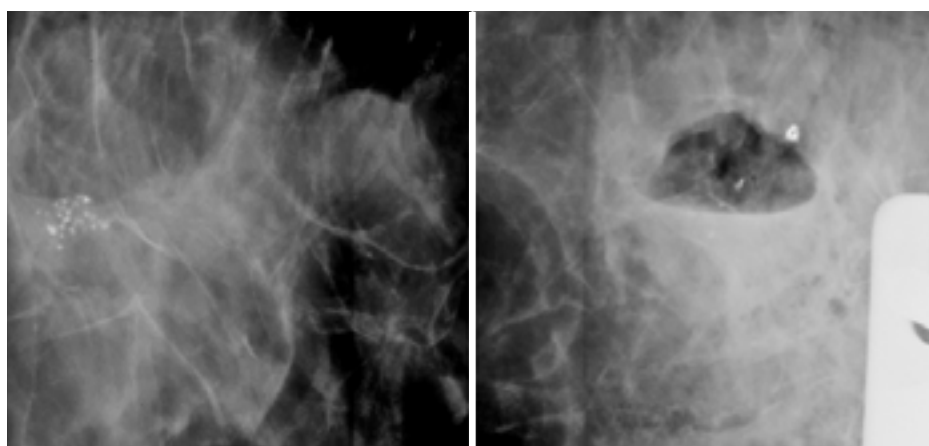


Рис. 4. Завершение процедуры. Снимки до и после ее выполнения. Гистологическое заключение: слизистый РМЖ

Ниже представлен клинический случай выполнения ВАБ под рентгенологическим контролем пациентке в возрасте 58 лет.

На I этапе больной было проведено позиционирование. В ходе процедуры перед началом забора материала

обязательно выполняли снимки для контроля правильного положения биопсийной иглы до и после выстрела — специальной манипуляции с иглой для открытия апертуры, в которую вакуумом будет осуществляться забор ткани МЖ (рис. 2).

Забор образцов ткани МЖ в зоне интереса был проведен на 360° вокруг биопсийной иглы путем поворота иглы вокруг своей оси (рис. 3).

После прекращения забора материала вновь выполнялись контрольные снимки. По завершении процедуры в область вмешательства была установлена метка (рис. 4).

### Выводы

В течение IV квартала 2009 г. и в 2010 г. было выполнено 39 ВАБ МЖ под рентгенологическим контролем. Все обследованные пациентки направлялись на процедуру после проведения профилактической маммографии и не имели каких-либо клинических проявлений патологии со стороны МЖ. В 13% случаев было обнаружено злокачественное новообразование МЖ. Согласно гистологическому исследованию после радикального оперативного лечения во всех случаях

отсутствовали метастатические изменения в регионарных лимфатических узлах.

Таким образом, благодаря использованию методики ВАБ МЖ за исследуемый период было диагностировано около 40% злокачественных новообразований от общего числа случаев РМЖ, выявленного в результате маммографического скрининга. В то же время у 34 пациенток из общего числа обследованных локальная патология гистологически была верифицирована как доброкачественные изменения, что позволило избежать выполнения у них оперативного вмешательства в объеме секторальной резекции МЖ.

Следовательно, применение метода ВАБ для уточняющего обследования способствует улучшению качества реализации скрининговых мероприятий, позволяя как диагностировать ранние стадии РМЖ, так и снижать количество секторальных резекций данного органа при наличии минимальных очаговых изменений.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ellis I.O., Galea M.H., Locker A. et al. Early experience in breast cancer screening emphasis on development of protocols for triple assessment. *Breast* 1993;2:148–53.
2. Irwig L., Macaskill P., Houssami N. Evidence related to the investigation of breast symptoms; the triple test. *Breast* 2002;11:215–20.
3. Liberman L. Clinical management issues in percutaneous core biopsy. *Radiol Clin North Am* 2000;38:791–807.
4. Dhillon M.S., Bradley S.A., England D.W. Mammotome biopsy: impact on preoperative diagnosis level. *Clin Radiol* 2006;61:276–81.
5. *Breast Cancer*. M.J. Michell ed. Cambridge University Press, 2010; p. 153.
6. Zuiani C., Mazzarella F., Londero V. et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: results, follow-up and correlation with radiological suspicion. *Radiol Med* 2007;112:304–17.
7. Bonaventure T., Cormier B., Lebas P. et al. Benign papilloma: is US-guided vacuum-assisted breast biopsy an alternative to surgical biopsy? *J Radiol* 2007;88:1165–8.
8. Lee K.-M., Kaplan J.B., Murray M.P. et al. Complete excision of the MRI target lesion at MRI-guided vacuum-assisted biopsy of breast cancer. *Am J Radiol* 2008; 191:1198–202.
9. Lehman C.D., DePeri E.R., Peacock S. et al. Clinical experience with MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Radiol* 2005;184:1782–7.



## Эволюция хирургического лечения рака молочной железы

**В.П. Летягин**

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

**Контакты:** Виктор Павлович Летягин levira@mail.ru

*В статье рассмотрены основные варианты хирургических вмешательств, используемых в лечении рака молочной железы. Определены роль и место консервативной хирургии, представлены современные методики органосохраняющего лечения рака данной локализации.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, радикальная мастэктомия, радикальная резекция, туморэктомия, лампэктомия, биопсия сентинального лимфатического узла

### Evolution of surgical treatment for breast cancer

*V.P. Letyagin*

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

*The paper considers main surgical interventions used to treat breast cancer. It defines the role and place of conservative surgery and describes current procedures for the organ-saving treatment of cancer at this site.*

**Key words:** breast cancer, radical mastectomy, radical resection, tumorectomy, lumpectomy, sentinel lymph node biopsy

Проблема рака молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из самых актуальных в современной клинической онкологии. Огромные достижения как молекулярной, так и прикладной медицины во многом позволили пересмотреть отношение клиницистов-онкологов к этому заболеванию. Сейчас уже понятно, что особенности клеточных характеристик опухоли в значительной степени определяют прогноз и отдаленную выживаемость. С другой стороны, полноценная трактовка опухолевого фенотипа позволяет максимально индивидуализировать лечебную тактику. В большинстве фундаментальных работ последних десятилетий было убедительно показано, что максимально положительный эффект дает комбинированный, либо комплексный вариант терапии. Данный факт, безусловно, не мог не повлиять на изменение идеологии хирургических подходов в лечении рака данной локализации.

В 1891–1894 гг. W. Halsted и W. Meyer представили результаты предложенного ими хирургического вмешательства, включавшего удаление молочной железы вместе с грудными мышцами и лимфатическим узлами (ЛУ) 3 уровней. Так возникла, а затем сформировалась классическая операция по Холстеду—Мейеру, которая на протяжении более 100 лет оставалась основной в хирургическом лечении больных РМЖ большинства стадий [1, 2].

В 1898 г. D. Patey и W. Dyson предложили свой вариант модифицированной радикальной операции, кото-

рый предусматривал сохранение большой грудной мышцы с пересечением и удалением малой грудной мышцы (что позволяло легче удалить все 3 уровня подмышечной клетчатки с ЛУ) в едином блоке. При изучении отдаленных результатов было установлено, что они оказались идентичными и сравнимыми с операцией Холстеда. Преимуществами этой модификации считают лучшее заживление раны, незначительное число послеоперационных осложнений и лучшие косметические, а также функциональные результаты [1–4].

Следующим этапом в развитии модифицированных операций было удаление ЛУ I–II уровня в едином блоке с молочной железой с сохранением обеих грудных мышц, предложенное J. Madden (1965). Собственно, именно этот тип хирургического вмешательства стал прообразом современной операции с сохранением обеих грудных мышц. Начиная с 90-х годов, модифицированный вариант радикальной мастэктомии с сохранением большой и малой грудных мышц является стандартом оперативных пособий при всех стадиях РМЖ [3, 4].

Еще одним важным событием в истории хирургического лечения РМЖ следует считать появление в 70–80-е годы прошлого столетия так называемой органосохраняющей операции, которую первоначально выполняли в объеме квадрантэктомии с аксиллярной лимфодиссекцией ЛУ I–III уровней и последующим проведением лучевой терапии (ЛТ) [5–7]. Привлекательность методики состояла в том, что со-

хранялась часть молочной железы без ущерба для радикализма, но с несравненно более высоким косметическим результатом. Нюансом лечебной тактики являлось обязательное облучение оставляемой части органа в целях максимального контроля локального рецидивирования.

Первые операции подобного типа продемонстрировали высокую результативность как с онкологических, так и с реабилитационных позиций, при том что удаляемый при квадрантэктомии объем ткани молочной железы был достаточно большим. Безусловным родоначальником подобных исследований следует считать U. Veronesi [8]. В России впервые их начали проводить в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [5].

В ходе обобщенного анализа крупных рандомизированных исследований (табл. 1) был наглядно продемонстрирован следующий важный факт: квадрантэктомию с ЛТ на оставшуюся часть молочной железы — разумная альтернатива радикальной мастэктомии.

Следует отметить, что при одинаковых отдаленных результатах частота развития местных рецидивов была высокой только в группе не облучавшихся больных. Например, в протоколе NSABP B-06 снижение частоты возникновения локальных рецидивов при проведении адъювантного облучения составляет 67%. Мета-анализ EBCTG (2000), объединивший 20 000 пациенток и 40 контролируемых исследований при времени на-

блюдения 20 лет, также свидетельствует о преимуществах использования комбинации органосохраняющая операция + облучение. Так, при сравнимой общей продолжительности жизни (37% с ЛТ и 36% — без нее) частота развития местных рецидивов у облученных больных втрое ниже — 10% против 30% [9].

Сегодня радикальные резекции (термин, принятый в Российской Федерации) по праву являются альтернативным радикальной мастэктомии вариантом операций практически при всех стадиях РМЖ. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, при различном лечении 4505 больных первичным РМЖ радикальная резекция была выполнена 1125 (20,4%) пациенткам (табл. 2).

В табл. 3 представлена частота выполнения радикальных резекций в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса.

Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее часто органосохраняющему лечению подвергаются пациентки с относительно небольшими опухолями (I–IIa стадии заболевания). Однако в условиях эффективного неoadъювантного лечения данное вмешательство возможно и при более распространенных клинических случаях (III стадия опухолевого процесса).

Эффективность применения радикальной резекции в комбинированной и комплексной терапии РМЖ неоднократно подтверждена результатами отдаленной выживаемости больных (табл. 4).

Таблица 1. Основные исследования

Институт	Годы	Число больных (вид операции)	Общая выживаемость, %
Milan	1973–1980	349 (МЭ) 352 (КЭ + ЛТ)	
NSABP-B06	1976–1984	590 (МЭ) 629 (ЛЭ + ЛТ)	
Danish Breast Cancer Cooperative Group (BCG)	1983–1987	429 (МЭ) 430 (ЛЭ + ЛТ)	82 (6 лет) 79
Institut Gustave–Roussy Breast Cancer Group	1972–1979	91 (МЭ) 88 (ЛЭ + ЛТ)	65 (15 лет) 73
NCI	1980–1986	116 (МЭ) 121 (ЛЭ + ЛТ)	75 (10 лет) 77
EORTC 10801	1980–1986	426 (МЭ) 456 (ЛЭ + ЛТ)	63 (8 лет) 58
Guy's Hospital	1981–1986	185 (МЭ) 214 (ЛЭ + ЛТ)	

Примечание. МЭ — мастэктомия, КЭ — квадрантэктомию, ЛЭ — лампэктомию.

Таблица 2. Методы лечения больных РМЖ

Вид лечения	Радикальная резекция	
	абс.	%
Комплексный (n = 2537)	505	19,9
Комбинированный (n = 1778)	417	23,9
Хирургический (n = 1190) (n = 4505)	203 1125	17,1 20,4

Таблица 3. Частота выполнения радикальных резекций при различном распространении опухолевого процесса

Стадия заболевания	Число радикальных резекций (%)
I (n = 835)	290 (34,7)
IIa (n = 1369)	123 (20,7)
IIb (n = 1502)	215 (19,2)
III (n = 1714)	147 (8,6)

Таблица 4. Отдаленные результаты лечения больных при различном типе операций (10-летняя выживаемость)

Стадия РМЖ	Общая выживаемость, %		Безрецидивная выживаемость, %	
	радикальная резекция	радикальная мастэктомия	радикальная резекция	радикальная мастэктомия
T1N0M0	94,7	90,6	90,1	82,2
T2N0M0	95,6	86,5	86,4	78,4
T1N1M0	94,6	89,3	81,3	79,5

Представленные в табл. 4 данные наглядно иллюстрируют отсутствие разницы в продолжительности жизни леченных пациенток. При этом число местных рецидивов, развившихся после выполнения радикальных резекций, в сочетании с послеоперационным облучением, было минимальным: при I стадии оно равнялось 3,6%, при более распространенных процессах — 4,8 и 4,1% соответственно.

В своем развитии радикальная резекция претерпела значительные изменения, прежде всего касающиеся объема удаляемых тканей молочной железы. По современным представлениям допустимым считается отступ от пальпируемого края опухоли на 1 см, при этом обязателен морфологический и рентгенологический контроль краев резекции. При отсутствии опухолевых клеток по краю резекции (срочное морфологическое исследование) и при отсутствии отсевов или микрокальцинатов (срочное рентгенологическое исследование) данный объем удаляемых тканей можно считать адекватным. В англоязычной литературе этот вид резекции принято называть «туморэктомией», или «лампэктомией».

В тех случаях, когда в краях резекции находят опухолевые клетки (позитивный край), объем удаляемых тканей должен быть шире — резекция или мастэктомия.

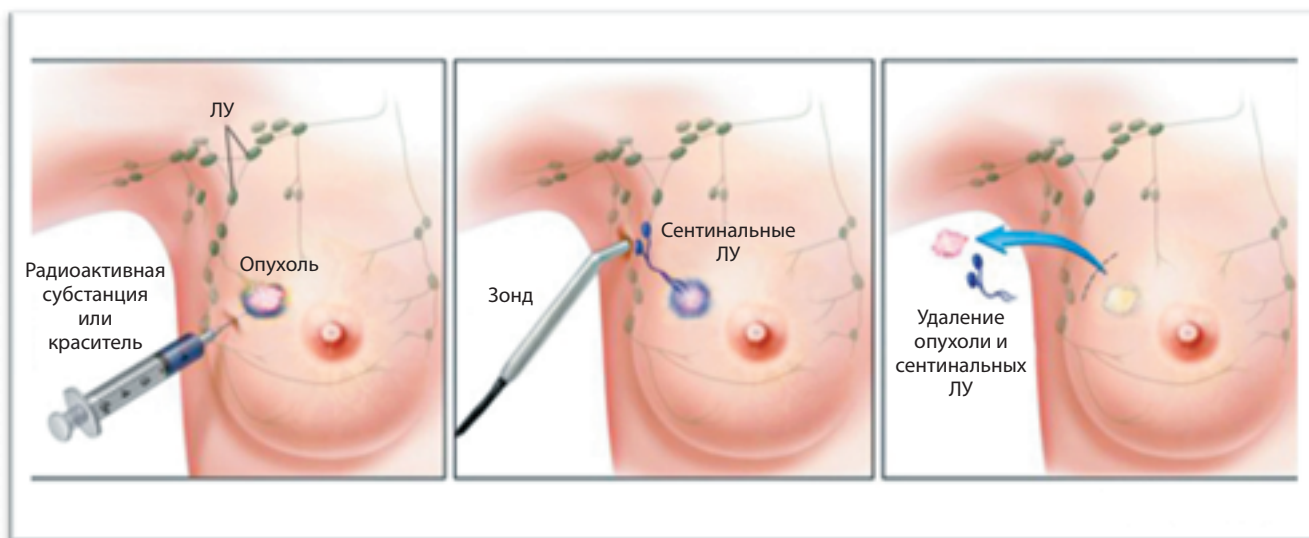
Следует отметить, что при медиальной локализации опухоли в молочной железе радикальная резекция выполняется из 2 разрезов, а методом контроля loco-регионарного распространения может служить эндоскопическое (торакоскопическое) удаление парастер-нальных ЛУ.

Выбор данного типа операции во всех случаях определяет необходимость послеоперационного облучения оставшейся части молочной железы по любой из общепринятых методик. Наиболее успешным методом, особенно у больных ранними стадиями РМЖ, является интраоперационная ЛТ (система TARGIT, ELIOT), характеризующаяся максимальным эстетическим результатом и минимальным спектром лучевых повреждений [10–12].

Совершенствование программ скрининга и ранней диагностики привело к увеличению числа больных с минимальной степенью распространенности опухолевого процесса (преинвазивные карциномы и инфильтративный рак стадии T1), loco-регионарное распространение при котором, в целом, отмечается значительно реже. Зависимость поражения регионарных ЛУ от величины опухоли в молочной железе отражена в табл. 5 [3, 13].

Подобный факт не мог не повлиять на изменение идеологии хирургического лечения. Ответ на вопрос: можно ли не удалять регионарные ЛУ в полном объеме при отсутствии клинических признаков их поражения — должна была дать методика осуществления биопсии сентинального или сигнального ЛУ (см. рисунок) [6, 7].

Первые работы в этом направлении относятся к 90-м годам прошлого века, когда J. Morton (1992) [14] разработал технику окрашивания ЛУ при меланоме



Методика исследования сигнального ЛУ

с использованием красителя, а D.N. Krag (1993) [15] опубликовал доклад, посвященный применению радиоизотопной техники для биопсии сторожевого ЛУ. Методология исследования стандартна и заключается в интра- и перитуморальном введении радиоизотопа (коллоид на основе Tc99 — наноцис) в комбинации с красителем (изосульфам или метиленовый синий). После этого проводится разметка ЛУ и выполняется хирургическая биопсия. Следует отметить, что помимо срочного гистологического исследования необходимо проведение иммуногистохимического исследования с целью обнаружения микрометастазов (< 2 мм).

Данная методика позволяет оценить состояние подмышечных ЛУ с меньшим риском развития осложнений, чем классическая лимфодиссекция [16–18].

Ниже приведены основные рандомизированные исследования, которые позволили сформулировать современные показания и противопоказания к практическому использованию методики (табл. 6).

Первый анализ, посвященный изучению частоты локорегионарного рецидивирования после выполнения биопсии сигнального ЛУ, свидетельствует о высокой результативности методики (табл. 7).

При общем числе пациенток, вошедших в анализ, 5745 и среднем времени наблюдения 32,4 мес частота развития рецидивов составила 12 (4,7%) случаев [11, 12, 19, 20].

На основании проведенного анализа результативности применения сентинальной биопсии в приведенных исследованиях к стандартным показаниям ее выполнения относят следующие клинические ситуации:

- узловая форма рака диаметром < 2 см;
- отсутствие метастазов в подмышечные ЛУ (клинически и по данным УЗИ).

Возможными показаниями могут служить протоковый преинвазивный рак (DCIS) с фокусами микроинвазии, мультифокальные опухоли, опухоли размером > 2 см, до и после неoadьювантной терапии.

Противопоказанным проведение данного исследования считается в тех ситуациях, когда речь идет о раке, ассоциированном с беременностью, при отечно-инфильтративной форме процесса, в случаях предшествующей операции на ткани молочной железы или в аксиллярной области, а также при подозрении на поражение аксиллярных ЛУ [4, 6, 8, 19, 20].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что эволюция хирургических методов лечения при РМЖ, безусловно, не завершена. Успехи лекарственного лечения позволили по-новому взглянуть на возможности хирургических вмешательств. Сейчас мы все чаще говорим об эстетической хирургии, которая при сохранении лечебной составляющей способствует решению не менее важной задачи, заключающейся в максимальном продлении качественной и социально-активной жизни для большинства больных.

**Таблица 5.** Степень вовлечения регионарных ЛУ в зависимости от величины опухоли

Размер опухоли, см	Поражение ЛУ, %
< 1	< 20–30
1–2	27–39
2–3	29–57

**Таблица 6.** Рандомизированные исследования (сентинальная биопсия)

Исследование	Число больных
NSABP B-32	5611
ALMANAC trial	1260
GF-GS01	2400
Sentinella / GIVOM	1498
IEO-185	532
OO-053	3369
IBCSG-23-01	1960

**Таблица 7.** Частота развития рецидивов после выполнения биопсии сентинальных ЛУ

Автор	Число больных	Период наблюдения, мес	Число регионарных рецидивов
Blanchard et al.	685	29	1
Roumen et al.	100	24	1
Giuliano et al.	285	36	0
Veronesi et al.	167	46	0
Chung et al.	206	26	3
Losa et al.	168	28	1
Takei et al.	358	21	0
Reitsamer et al.	311	24	0
Naik et al.	2340	31	3
Roka et al.	393	20	2
Taback et al.	732	46	1

### ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н., Летагин В.П., Алиев Д.А. Лечение опухолей молочных желез. М.: Медицина, 1989; с. 110–13.
2. Летагин В.П. Опухоли молочной железы. М., 2000; с. 113–25.
3. Давыдов М.И., Летагин В.П. Семинар по клинической маммологии. М.: АБВ-пресс, 2006; с. 51–3.
4. Давыдов М.И., Летагин В.П. Клиническая маммология (практическое руководство). М.: АБВ-пресс, 2010; с. 73–6.
5. Вишнякова В.В. Эффективность экономных операций при раке молочной железы. *Вопр онкол* 1990;36(5):540–5.
6. Семиглазов В.Ф. Сберегательные и органосохраняющие операции при раке молочной железы. *Вопр онкол* 1989;10(1):113–4.
7. Семиглазов В.Ф. Органосохраняющее лечение рака молочной железы. *Вопр онкол* 1996;42(3):26–9.
8. Veronesi U. Milan I–III. *Eur J Cancer* 1995, 31(10):1574–9.
9. Fisher B., Anderson S., Redmond C.K. et al. NSABP-B-06. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a ...mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995;333:1456–61.
10. Vaidya J.S., Baum M., Tobias J.S. et al. Targeted intra-operative radiotherapy (Targit): an innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(8):1075–80.
11. Veronesi U., Paganelli G., Galimberti V. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Lancet* 1997; 349:1864–7.
12. Rosen P.P., Groshen S., Kinne D.W. et al. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma: analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11:2090–100.
13. Silverstein M.J., Skinner K.A., Lomis T.J. Predicting axillary nodal positivity in 2282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:764–72.
14. Silva O.E., Zurrada S. *Breast Cancer: A practical guide surgical treatment*. Elsevier Saunders, 2005; p. 172–4.
15. Krag D.N. Second Milan Breast Cancer Conference, 2000; p.14–16.
16. Veronesi U., Paganelli G., Viale G. et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *Engl J Med* 2003;349:546–53.
17. Julian T.B. 27/ SABCS, 2004; abstr 14.
18. Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer: technical notes. *Breast J* 2003;9:106–12.
19. Luini A., Gatti G., Ballardini B. et al. The development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(2):259–62.
20. Moffat F.L. Lymph node staging surgery and breast cancer: potholes in the fast lane from more to less. *J Surg Oncol* 2005; 89:53–60.



## Адьювантная терапия раннего рака молочной железы

**И.В. Высоцкая**

ГБОУ 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Контакты: Ирина Викторовна Высоцкая [vysotskaya.irina@mail.ru](mailto:vysotskaya.irina@mail.ru)

В статье рассмотрены основные подходы, используемые при адьювантном лечении больных ранними стадиями рака молочной железы. Определены наиболее эффективные комбинации химио- и эндокринотерапии и терапии молекулярнонаправленного действия при различном фенотипе опухоли, выработанные на основании многоцентровых рандомизированных исследований.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эндокриночувствительность, категории риска рецидивирования, молекулярнонаправленная терапия, Her-2-статус опухоли

### Adjuvant therapy for early breast cancer

**I.V. Vysotskaya**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia

The paper considers the main approaches used in the adjuvant treatment of patients with early breast cancer. The most effective combinations of chemical endorinotherapy and molecular-oriented therapy have been determined for different phenotypes of a tumor, by analyzing the results of multicenter randomized studies.

**Key words:** breast cancer, endocrine-sensitive, recurrence risk categories, molecular-oriented therapy, Her-2 status of a tumor

Поиски наиболее оптимального варианта адьювантной терапии больных раком молочной железы (РМЖ) насчитывают не одно десятилетие. К началу настоящего столетия проведено несколько сотен крупных рандомизированных исследований, оценивающих эффективность различных комбинаций лекарственного лечения [1, 2]. Результаты метаанализов выполненных работ убедительно продемонстрировали явную выгоду, которую можно получить в показателях выживаемости от различной системной терапии.

Выбор цитостатиков для адьювантного лечения определяется прогностическими характеристиками и категориями риска рецидивирования в каждом конкретном случае.

В зависимости от статуса регионарных лимфатических узлов (ЛУ) в разных возрастных группах показатели 5-летней безрецидивной выживаемости при использовании полихимиотерапии (ПХТ) увеличиваются следующим образом:

- на 14,6% у больных с N+ моложе 50 лет и на 5,9% у пациенток в возрасте 50–69 лет;
- на 9,9% у больных с N- моложе 50 лет и на 5,3% у пациенток в возрасте 50–69 лет (рис. 1).

Проведение ПХТ сопровождается повышением абсолютных показателей 5-летней безрецидивной выживаемости при различном статусе стероидных рецепторов в опухоли:

- на 13,2% у больных моложе 50 лет с отрицательными по рецепторам эстрогена (РЭ-) опухолями и на 7,6% — при рецепторопозитивности (РЭ+) новообразования;

— в возрасте 50–69 лет результаты аналогичны — при ЭР+-опухолях прирост выживаемости равен 4,9%, а при ЭР- — 9,6% (рис. 2) [2].

Изменение режимов лекарственной терапии связано как с появлением более эффективных лекарственных форм, так и с синтезом препаратов, направленных на молекулярные мишени, свойственные конкретной опухоли. Адьювантная терапия конца прошлого века ассоциируется с повышением частоты использования антрациклинов. К началу современного столетия в связи с появлением и клиническим применением вначале таксанов, а затем трастузумаба спектр и эффективность этого этапа комплексной терапии увеличились [3].

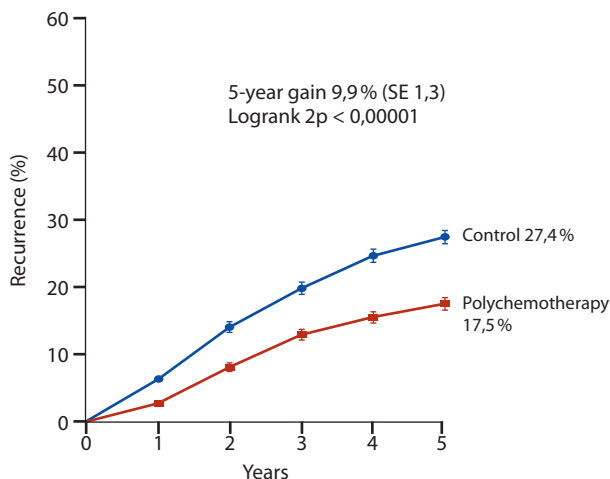
Сегодня к режимам с доказанной эффективностью относят следующие: из схем первого поколения — CMF, AC, второго — FAC, FEC, DC, AC/P, третьего — FEC/D, AC/wP, ddAC/P, TAC (табл. 1).

**Таблица 1.** Эффективность различных режимов ПХТ: антрациклины + таксаны vs без таксанов (> 30 тыс. пациенток, 82% с N+)

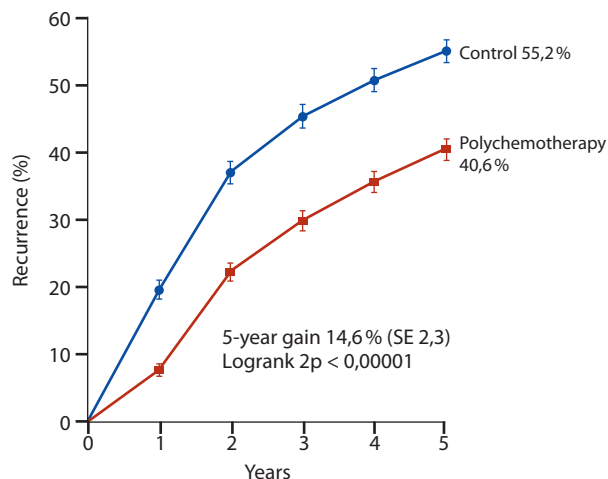
Показатель	Уровень ответа	5-летняя выживаемость	p
Рецидив	0,86	2,9	< 0,00001
Смертность	0,88	1,4	0,0001

Основные рекомендации, касающиеся применения различных вариантов химиотерапии (ХТ) в адью-

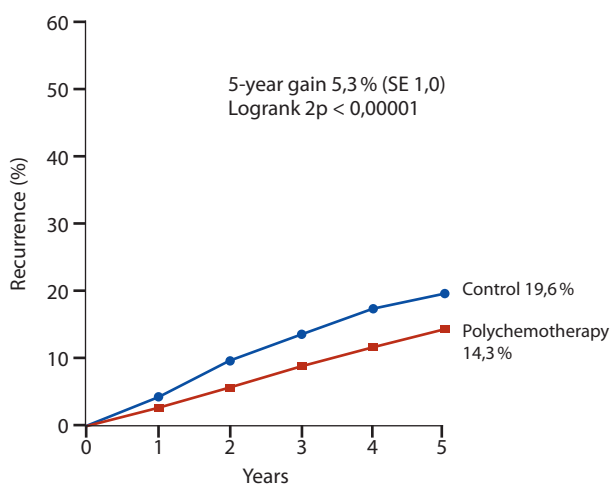
Entry age < 50 years: node-negative



Entry age < 50 years: node-positive



Entry age 50–69 years: node-negative



Entry age 50–69 years: node-positive

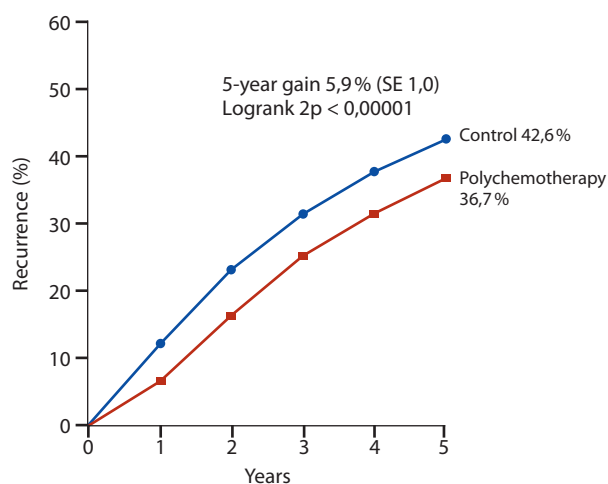


Рис. 1. Эффективность ПХТ при различном статусе регионарных ЛУ

вантном лечении больных ранним РМЖ, сводятся к следующему:

1) режимы, включающие антрациклины/таксаны, обеспечивают значительное увеличение как общей, так и безрецидивной продолжительности жизни;

2) последовательное применение антрациклинов и таксанов более оправдано, так как наряду с сохранением высокой эффективности их использование отличается лучшей переносимостью в отличие от комбинированных режимов;

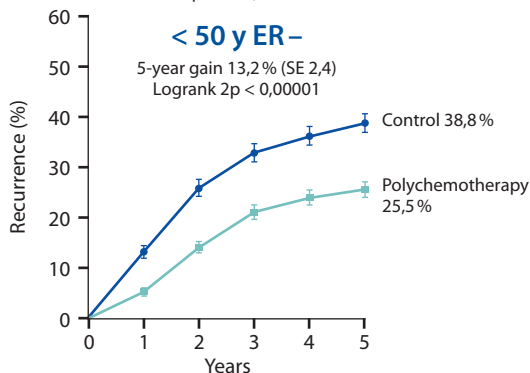
3) наиболее эффективные варианты применения таксанов — доцетаксел — 1 раз в 3 нед, паклитаксел — 1 раз в нед;

4) 4 ТС лучше, чем 4 АС, назначение их наиболее оптимально в случае наличия противопоказаний к введению антрациклинов [3–11].

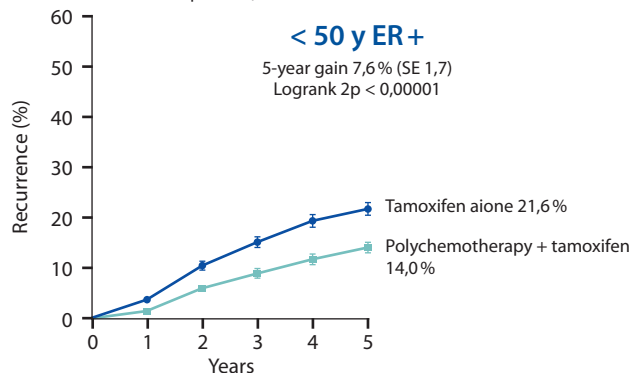
Несомненно, актуальным является вопрос о пользе включения цитостатического лечения в адъювантную терапию больных с гормоночувствительными (HR+) опухолями. Согласно данным ретроспективного анализа далеко не все пациентки выигрывают от этой тактики. Более того, больные с высоким уровнем стероидных рецепторов, низким Ki-67 и отсутствием гиперэкспрессии Her-2 в опухоли, а также пациентки категорий низкого и промежуточного риска развития рецидива, вероятно, получают незначительную пользу от лечения цитостатиками либо совсем ее не получают. С другой стороны, у части больных проведение ХТ с последующим эндокринным лечением позволяет достичь преимущества (табл. 2) [12].

Полноценную информацию при отборе категории больных, для которых польза может оказаться весьма

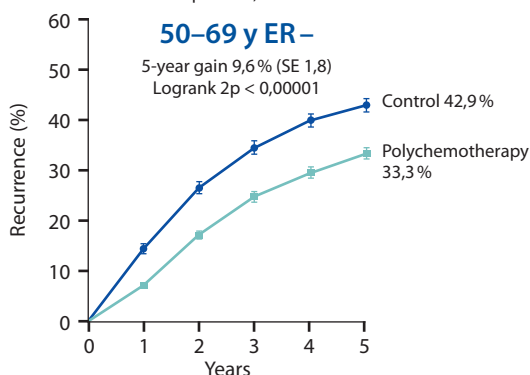
Entry age < 50 years, ER-poor: polychemotherapy vs not (1757 women: 20% node-positive)



Entry age < 50 years, ER-positive: polychemotherapy + tamoxifen vs tamoxifen alone (2254 women: 34% node-positive)



Entry age 50–69 years, ER-poor: polychemotherapy vs not (4071 women: 66% node-positive)



Entry age 50–69 years, ER-positive: polychemotherapy + tamoxifen vs tamoxifen alone (11 333 women: 73% node-positive)

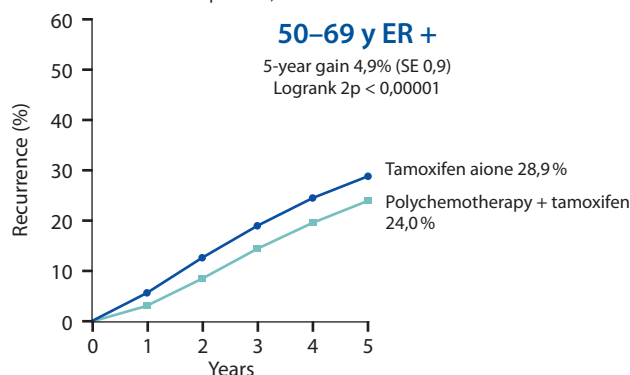


Рис. 2. Эффективность ПХТ при различном рецепторном статусе опухолей

значимой, можно получить с помощью генной панели определения коэффициента вероятности развития рецидива (Онкотайп-DX21). В результате изучения 16 раковых и 5 референсных генов были сформированы категории риска: низкий риск — коэффициент группы (RS) < 18, промежуточный —  $18 \leq RS < 31$  и высокий —  $RS \geq 31$  [12]. Отмечена четкая взаимосвязь между увеличением частоты возникновения рецидивов и нарастанием категории риска (табл. 3).

В исследованиях NSABP B-14 и NSABP B-20 продемонстрирована эффективность применения адъювантной ХТ при различном коэффициенте риска развития рецидива в группе эндокриночувствительных больных (рис. 3, 4).

Рецепторы к стероидным рецепторам в опухоли — ключевая прогностическая характеристика. С другой стороны, рецепторный статус является предиктором использования различных вариантов эндокринного

Таблица 2. Средняя величина снижения риска развития рецидива (%)

Показатель	8541 Lo — Hi	9344 Тах	9741 q3—q2	Всего Lo—q2	Абсолютное преимущество
ОВ РЭ–	21	25	24	55	+22,8
ОВ РЭ+	9	12	8	26	+7
БРВ РЭ–	17	24	28	55	+16,7
БРВ РЭ+	6	11	8	23	+4

Примечание. ОВ — общая выживаемость, БРВ — безрецидивная выживаемость.

Таблица 3. Рецидивирование в зависимости от категорий риска

Группа риска	Число больных, %	Число рецидивов, % (10-летние показатели)	95% ДИ*
Низкий (RS < 18)	51	6,8	4,0–9,6
Промежуточный (18 ≤ RS < 31)	22	14,3	8,3–20,3
Высокий (RS ≥ 31)	27	30,5	23,6–37,4

\* ДИ — доверительный интервал.

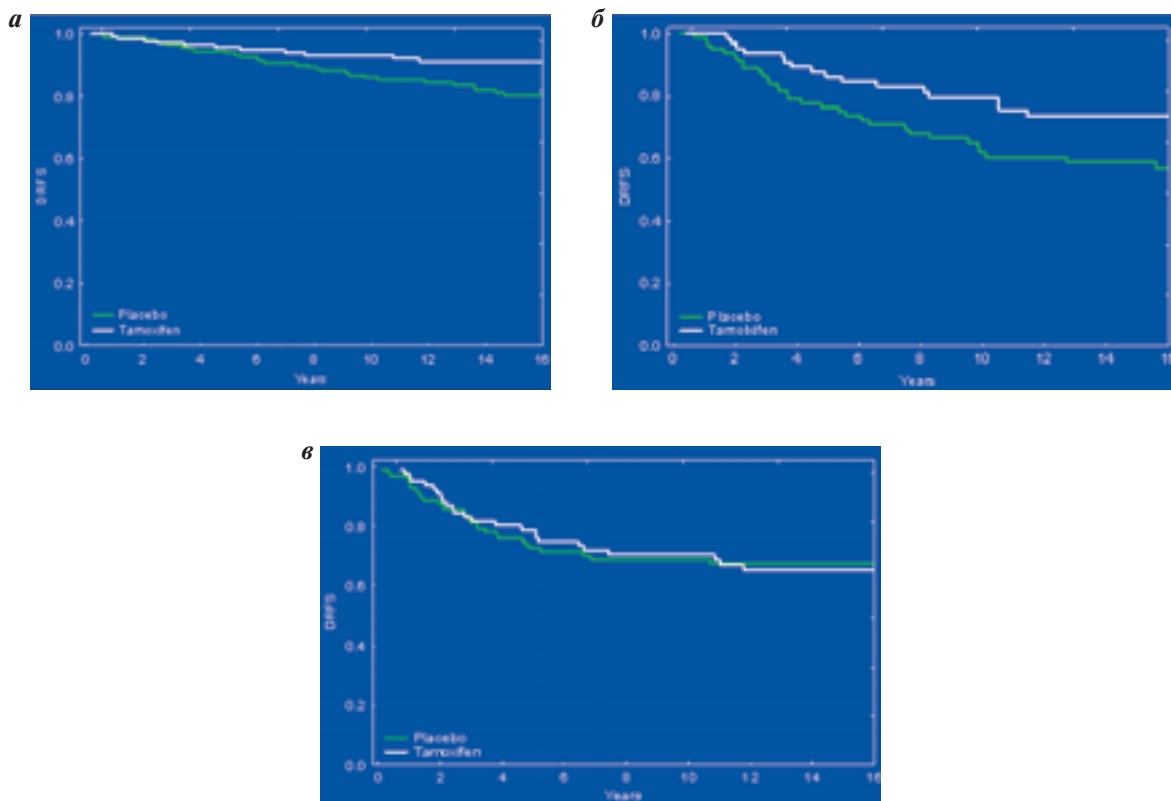


Рис. 3. Результаты исследования NSABP B-14: а — низкий риск ( $RS < 18$ ); б — промежуточный риск ( $18 \leq RS < 31$ ); в — высокий риск ( $RS \geq 31$ )

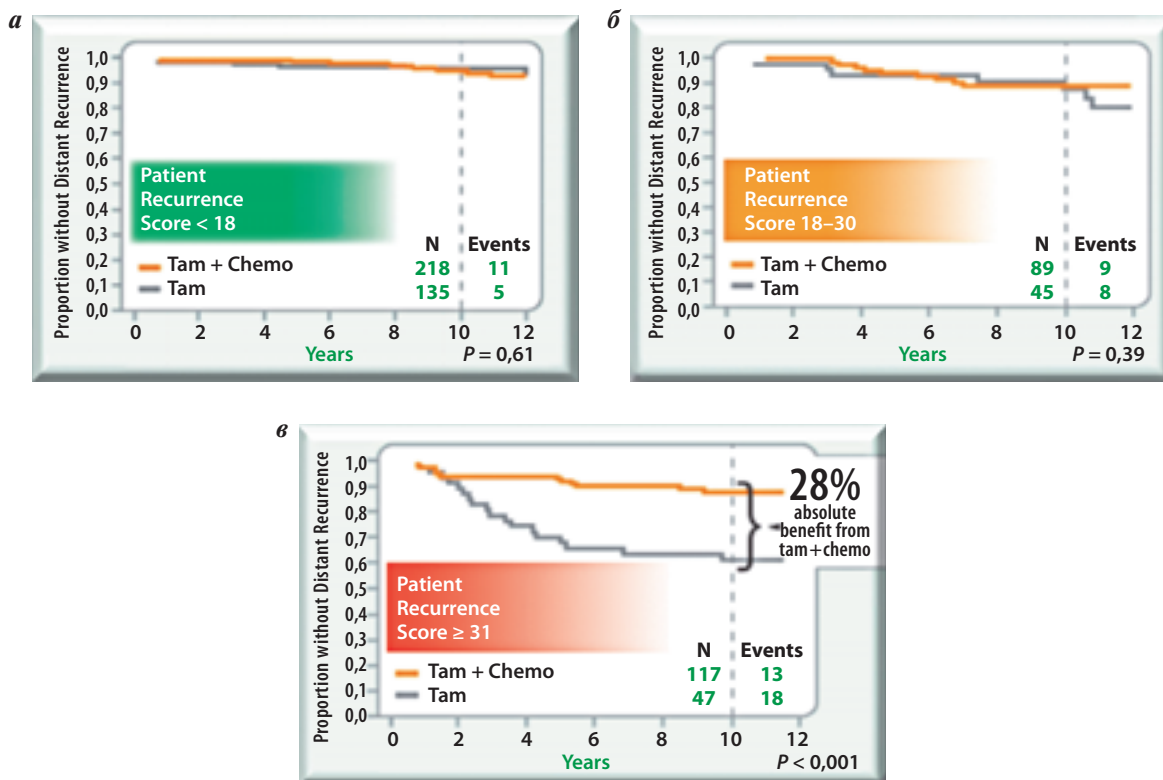
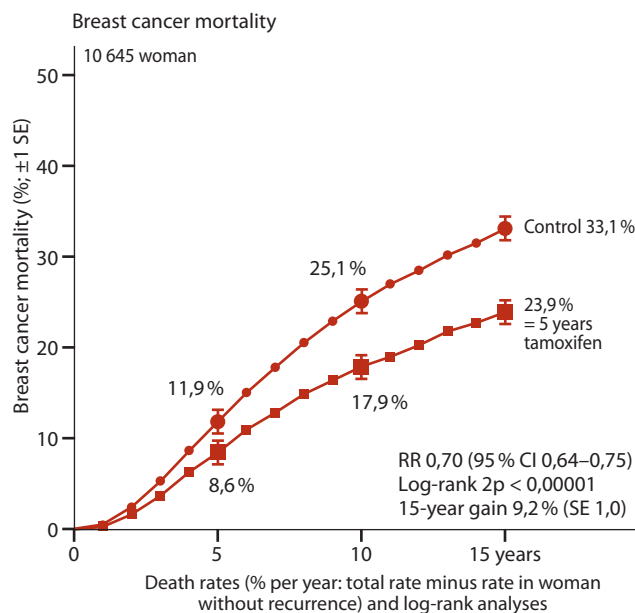
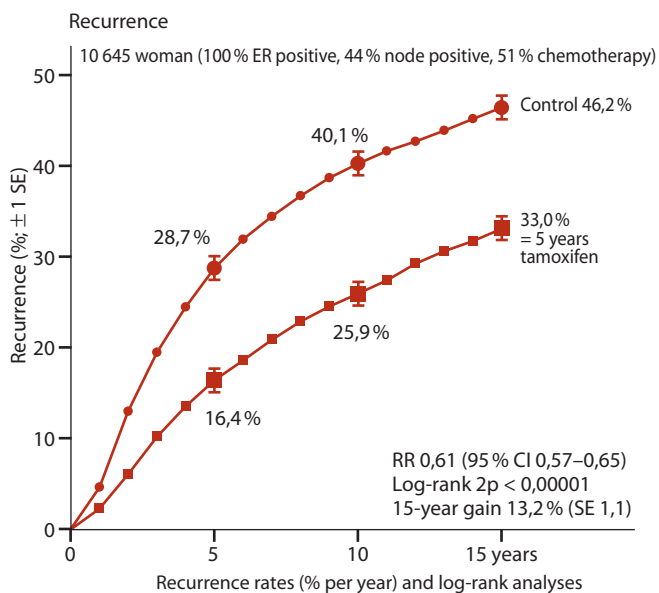


Рис. 4. Результаты исследования NSABP B-20: а — низкий риск ( $RS < 18$ ); б — промежуточный риск ( $18 \leq RS < 31$ ); в — высокий риск ( $RS \geq 31$ )



	Years 0-4	Years 5-9	Years 10-14	Year 15+
Tamoxifen	3,74 (891/23819)	2,62 (454/17315)	2,06 (220/10657)	1,75 (88/5034)
Control	6,71 (1466/21862)	3,46 (499/14420)	2,11 (182/8620)	1,76 (71/4045)
Rate ratio	0,53 (SE 0,03)	0,68 (SE 0,06)	0,97 (SE 0,10)	0,88 (SE 0,16)
(O-E)/V	-343,3/535,1	-82,5/217,5	-3,3/93,3	-4,4/35,5

	Years 0-4	Years 5-9	Years 10-14	Year 15+
Tamoxifen	1,79 (SE 0,08)	2,25 (SE 0,11)	1,54 (SE 0,11)	1,48 (SE 0,16)
Control	2,46 (SE 0,10)	3,23 (SE 0,13)	2,28 (SE 0,14)	1,89 (SE 0,19)
Rate ratio	0,71 (SE 0,05)	0,66 (SE 0,05)	0,68 (SE 0,08)	0,88 (SE 0,14)
(O-E)/V	-84,4/244,8	-95,8/233,2	-38,6/99,4	-5,7/42,6

Рис. 5. Влияние тамоксифена на отдаленную результативность лечения

лечения. История этого способа лекарственной терапии хорошо известна, и связана прежде всего с антиэстрогенами. Адьювантное применение тамоксифена в группе менопаузальных больных с рецепторопозитивным РМЖ является стандартом терапии на протяжении как минимум 30 лет [1]. Однако это далеко не вся когорта пациенток, у которых удастся достоверно увеличить продолжительность жизни. Метаанализ EBCCTG [4] определил выигрыш в 15-летней выживаемости от 5-летнего приема тамоксифена для больных моложе 45 лет в 10,6 и 11,7% в возрастном интервале 55–69 лет. В целом применение тамоксифена способствует увеличению общей выживаемости на 15-м году на 9,2%, а безрецидивной — на 13,2% (рис. 5).

Тамоксифен — эффективное дополнение системной терапии при различном статусе регионарных ЛУ. В соответствии с результатами метаанализа EBCCTG [4] добавление тамоксифена к ХТ приводит к увеличению 10-летней безрецидивной выживаемости на 6,6% у N-негативных и на 12% — у N-позитивных больных (рис. 6).

В метаанализе EBCCTG [3] выживаемость больных после 5-летнего приема тамоксифена варьирует практически при любом типе опухолей в зависимости от различного рецепторного статуса (табл. 4).

С началом XXI в. в эндокринотерапии произошли значительные изменения. Появление целой группы препаратов с принципиально иным механизмом действия повлекло за собой серию рандомизированных исследований по

оценке их эффективности в рамках адьювантного лечения. Прежде всего это касается ингибиторов ароматазы.

Классические направления использования этих препаратов сводятся к следующему:

- 1) инициальная терапия;
- 2) переход после антиэстрогенов;
- 3) комбинированное применение.

Инициальные и самые крупные работы, касающиеся оценки эффективности ароматазных ингибиторов как препаратов начальной гормонотерапии, АТАС и BIG-98, включившие > 9 тыс. пациенток, продемонстрировали весьма позитивные результаты. Метаанализ адьювантных исследований сравнительной эффективности инициальной терапии тамоксифеном и ингибиторами ароматазы в группе менопаузальных больных с РЭ+–

Таблица 4. Изменения безрецидивной выживаемости в зависимости от статуса рецепторов к стероидным гормонам в опухоли

Рецепторный статус	Изменение выживаемости, %
РЭ+РП+	12,9
РЭ+РП-	15
РЭ-РП+	1,6
РЭ-РП-	1,6

Примечание. РП — рецепторы прогестерона.



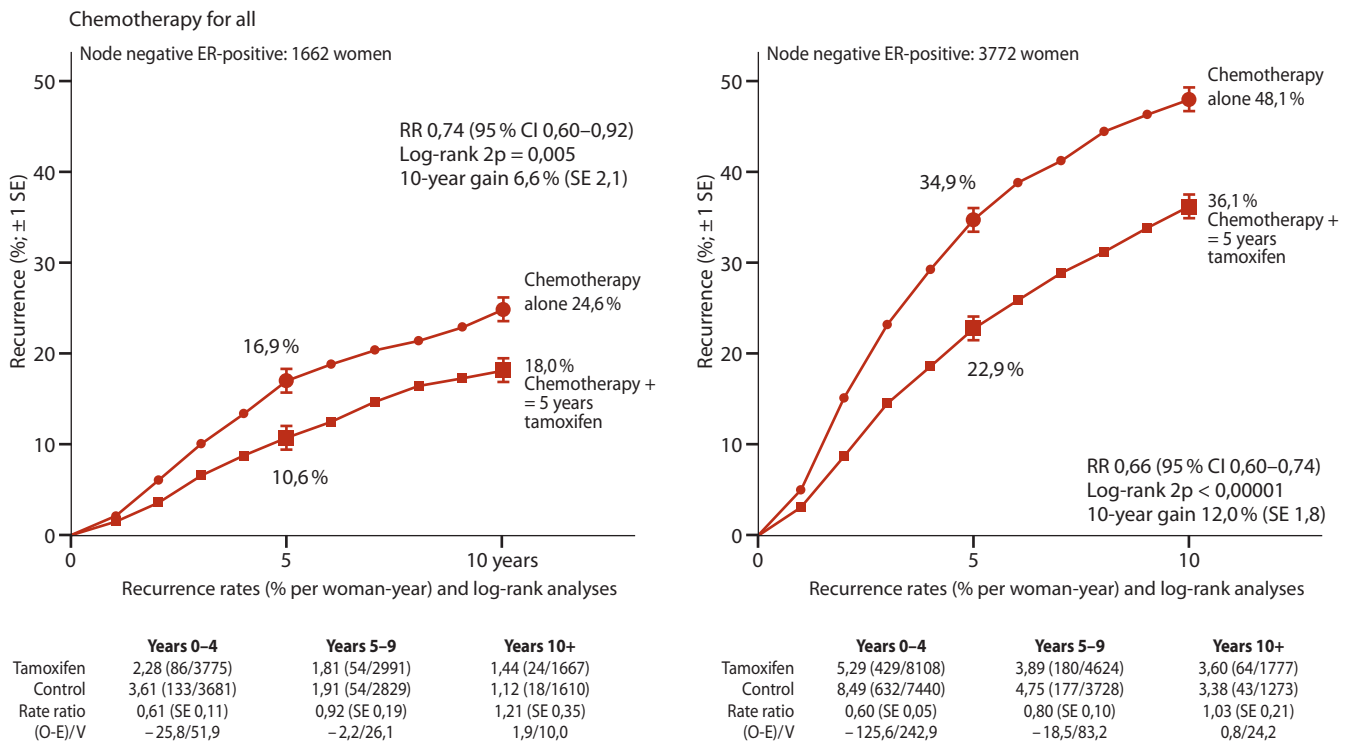


Рис. 6. Влияние тамоксифена на выживаемость больных при различном рецепторном статусе опухолей

опухолью продемонстрировал преимущества использования последних для выбранной когорты больных (рис. 7).

На 8-летнем интервале выигрыш в безрецидивной выживаемости от применения ингибиторов ароматазы составил 3,9% и только 0,5% — по общему показателю [13].

Привлекательность исследования BIG-98 связана еще с одним вопросом, а именно — с возможностью смены терапии. Этот вопрос закономерен, поскольку

известно, что, несмотря на применение тамоксифена, у части больных в первые 2,5 года выживаемость значительно уменьшается за счет реализации метастатической болезни. Это прежде всего касается пациенток постменопаузального возраста с диаметром опухоли > 2 см, высокой степенью злокачественности, поражением > 1 регионарного ЛУ и наличием лимфоваскулярной инвазии. Применение ингибиторов ароматазы становится для данной категории пациенток эффективной 2-й линией лечения.

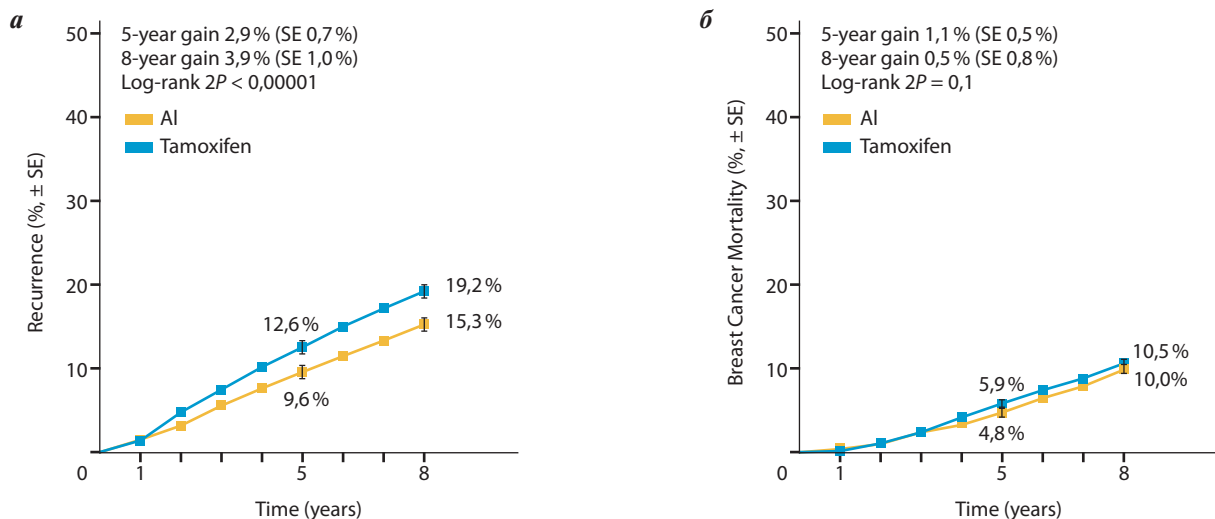


Рис. 7. Тамоксифен vs ингибиторы ароматазы — сравнительный анализ эффективности: а — развитие рецидива; б — смертность от РМЖ

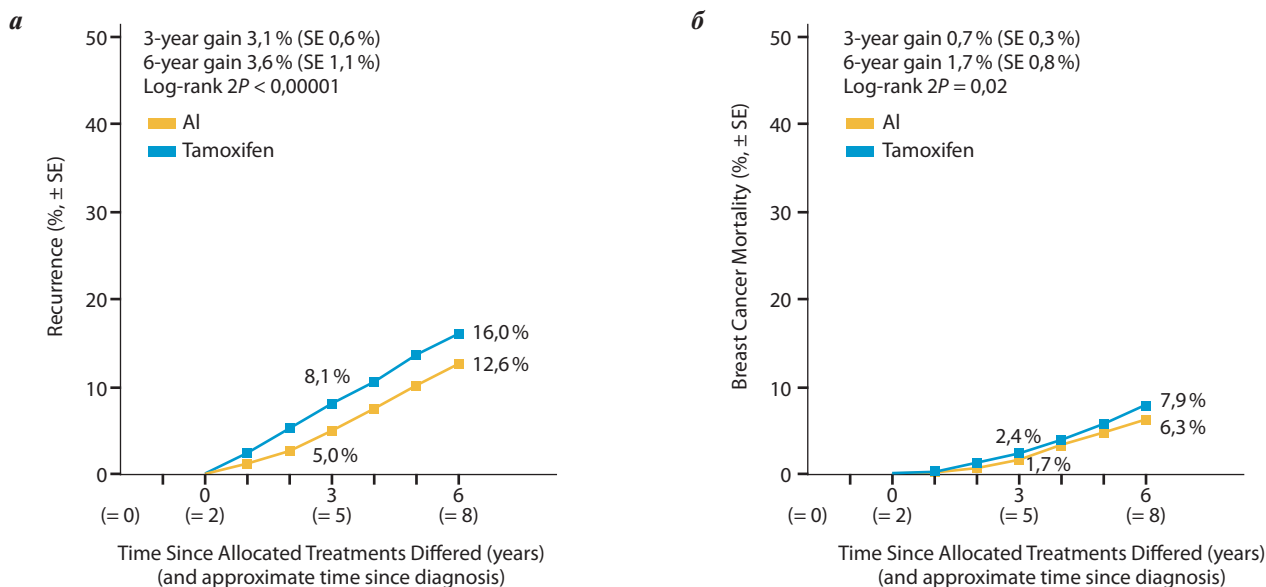


Рис. 8. Ингибиторы ароматазы vs тамоксифен — метаанализ: а — развитие рецидива; б — смертность от РМЖ

Статистическое увеличение продолжительности жизни больных ранним РМЖ, получавших после 5-летнего лечения тамоксифеном летрозол, зарегистрировано в протоколе MA17. При этом существенное ( $p = 0,04$ ) преимущество в общей продолжительности жизни было зарегистрировано в подгруппе пациенток (46%) с loco-регионарным прогрессированием [14].

Метаанализ 4 крупных рандомизированных исследований (ARNO, IES, ITA, ABCSG VIII) в контексте идеологии смены вариантов адъювантной эндокринологической терапии продемонстрировал выигрыш в безрецидивной выживаемости, равный 3,6%, и в общей — 1,7%. Период наблюдения соответствовал 6 годам при числе включенных пациенток > 9 тыс. (рис. 8).

Таким образом, в большинстве работ показано, что ингибиторы ароматазы позволяют достичь большего выигрыша в безрецидивной выживаемости по сравнению с тамоксифеном. Продолжение гормонотерапии

этим препаратом после лечения тамоксифеном — не хуже, чем инициальное лечение, особенно при высоком риске развития рецидива.

Прорыв в лекарственном лечении РМЖ, безусловно, связан с клиническим внедрением при Her-2-положительном РМЖ первого молекулярнонаправленного препарата — трастузумаба. Характеризуя эффективность препарата на основании результатов, полученных в исследованиях HERA и B31/№ 9831, G.N. Hortobagyi [15] назвал их «не эволюционными, а революционными, которые должны полностью изменить подходы в лечении...» (рис. 9).

На сегодняшний день трастузумаб служит стандартом терапии Her-2-положительного РМЖ, и включение его в адъювантную терапию определяет достоверное увеличение выживаемости, снижение смертности, частоты развития местных рецидивов и отдаленных метастазов (рис. 10) [5, 11–16].

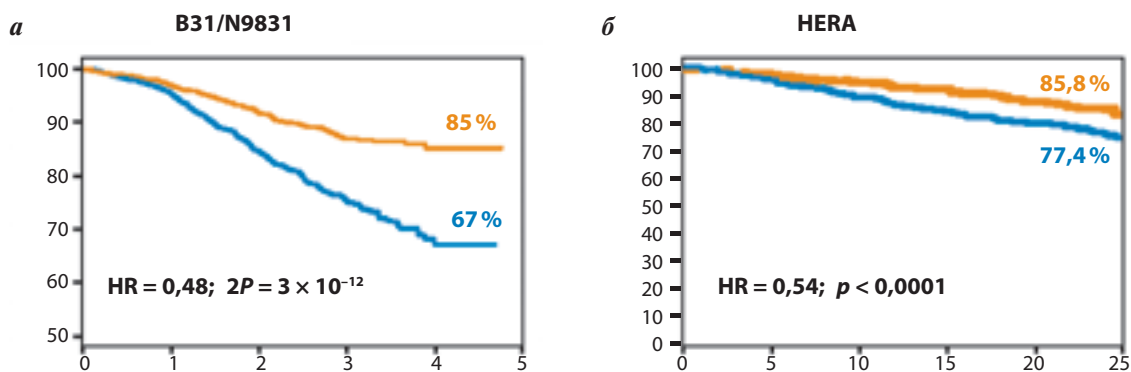


Рис. 9. Влияние трастузумаба на продолжительность жизни больных: а — согласно результатам исследования B31/№ 9831; б — по данным исследования HERA

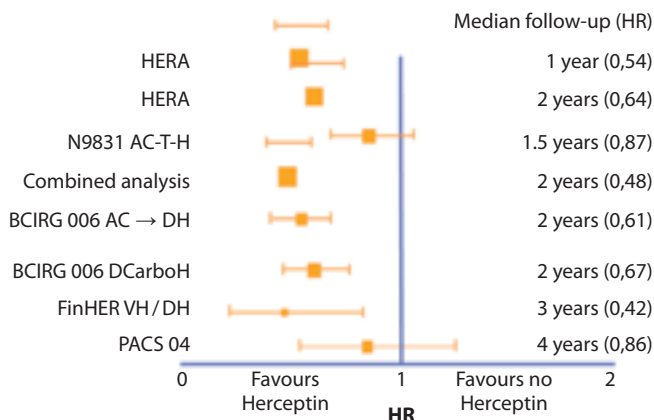


Рис. 10. Основные исследования по оценке эффективности трастузумаба

Однако возникает другой вопрос — когда можно ожидать наибольшей результативности: при последовательном или одновременном применении таргета? Наиболее показательны в этом смысле результаты протокола BCIRG006 (рис. 11).

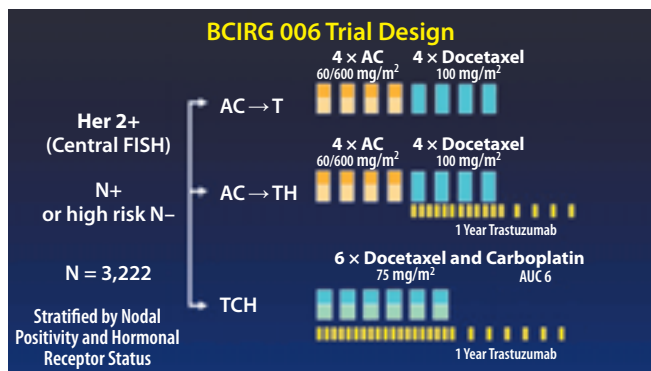


Рис. 11. Дизайн исследования BCIRG 006

Полученные данные свидетельствуют об альтернативности отдаленных результатов в подгруппах, где трастузумаб был использован или после антрациклинов совместно с доцетакселом, или одновременно с безантрациклиновым режимом [6, 17]. При этом эффективность схемы без включения трастузумаба была достоверно ниже (рис. 12).

Тем не менее следует учитывать частоту возникновения кардиотоксических эффектов, которая была достоверно выше в группе больных, получавших антрациклины [16].

Таким образом, в настоящее время при Her-2-позитивном РМЖ эффективность использования любого режима ХТ с последующим назначением трастузумаба в течение 1 года считается доказанной. Выбор возможен из вариантов АС→ТН (доксорубицин и циклофосфамид → доцетаксел и трастузумаб) или ТСН (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб) с последующей терапией трастузумабом. При этом с позиций кардиотоксичности второй вариант более предпочтителен.

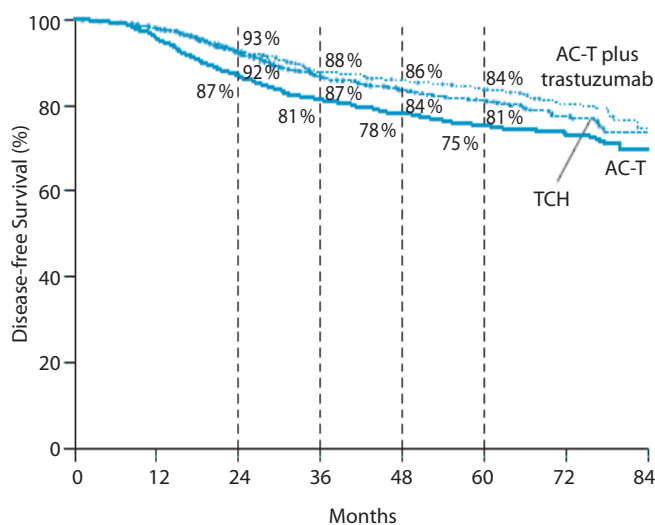
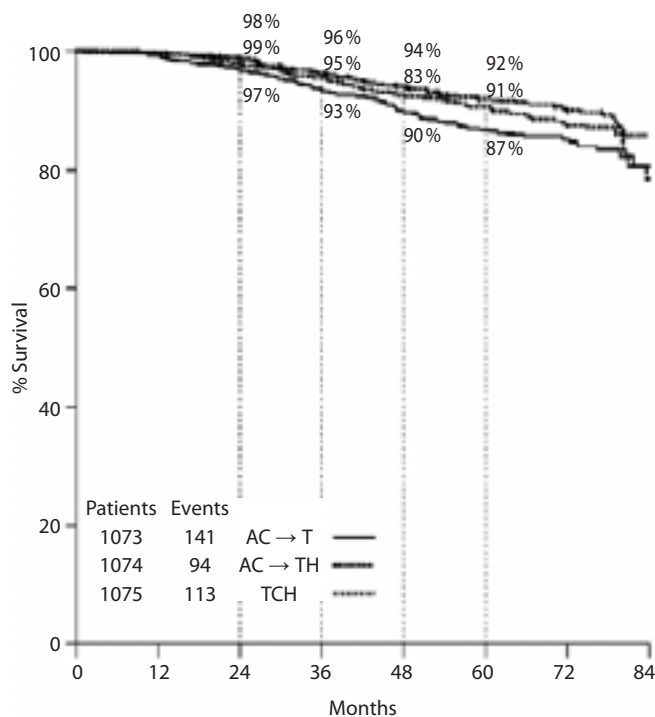


Рис. 12. Результаты исследования BCIRG 006

Безусловно, сложившаяся тактика будет меняться. Изучаются новые мишени, создаются новые молекулярнонаправленные препараты (ингибиторы mTOR, P13K, PARP и др.) и цитостатические агенты (эрибулин, иксабепилон и пр.), проходят клинические исследования оценки эффективности новых моноклональных антител (нератиниб, эверолимус, TDM-1 и т. д.). Современные подходы в терапии, основанные на изучении генетического портрета опухоли, все сильнее индивидуализируют лечебную тактику, что создает реальные перспективы к выздоровлению все большего числа пациенток.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов В.И. Адъювантная гормонотерапия у больных в менопаузе. ОЖРС 2010;(3):26–9.
2. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast.asp>
3. EBCTCG, 2011 (в печати).
4. EBCCTG. Lancet 2011.
5. Spielmann M., Roché H., Humblet Y. et al. Three-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. SABCS, 2007.
6. Piccart-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659–72.
7. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. Et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673–84.
8. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. BCIRG 006. SABCS, 2006.
9. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2007;369:29–36.
10. Perez E. Aromatase inhibitors and bone health. ASCO 2005; abstr 1824.
11. Joensuu H., Kellokumpu-Lehtinen P.-L., Bono P. et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. N Engl J Med 2006;354:809–20.
12. Berry D.A., Cirincione C., Henderson C. et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. JAMA 2006;295:1658–67.
13. Dowsett M., Cuzick J., Ingle J. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol 2010;28(3):509–18.
14. Стенина М.Б. Трастузумаб в лечении рака молочной железы: от теории к практике. Совр онкол 9(3):9–12.
15. Hortobagyi G.N. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1734–6.
16. Артамонова Е.В., Королева И.А. Her-2-позитивный рак молочной железы: выбор режима адъювантной терапии с учетом проблемы кардиотоксичности. Эффект фармакотер 2011;(1):26–9.
17. Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2011;365:1273–83.
18. Paik S., Tang G., Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. N Engl J Med 2004;351(27):2817–26.

### Использование силиконовых протезов в реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы

Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова

ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России

Контакты: Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

*Рассмотрено выполнение реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы с применением силиконовых протезов. Проанализированы 592 первичные реконструкции молочной железы, оценены эстетические эффекты, осложнения. Описаны методики проведения операций.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, реконструктивно-пластические операции, силиконовый эндопротез

#### Use of silicone implants in reconstructive plastic surgery for breast cancer

D.D. Pak, E.A. Rasskazova

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

*The paper considers procedures for reconstructive plastic operations, by using silicone implants, in patients with breast cancer. It analyzes 592 primary breast repairs and evaluates their aesthetic effects and complications. The surgical procedures are described.*

**Key words:** breast cancer, reconstructive plastic surgery, endoprosthesis silicone implant

#### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин, при этом рост данной патологии увеличивается во всем мире, не исключая и РФ.

В 2008 г. в РФ было зарегистрировано 50 418 больных РМЖ с впервые установленным диагнозом. При этом I–II стадии заболевания верифицированы в 62,7 %, III — в 26,2 %, IV — в 10,3 % случаев, а летальность на первом году с момента установления диагноза составила 9,7 %.

В 2009 г. среди всех злокачественных новообразований на долю РМЖ приходилось 20,1 %.

Значение сохранения молочной железы для женщины трудно переоценить. В настоящее время целесообразность выполнения реконструктивно-пластических операций при РМЖ не вызывает сомнений в онкологическом плане, это — один из методов реабилитации пациенток.

В 1964 г. T.D. Cronin и F.J. Gerow совместно с фирмой Dow Corning разработали протезы молочных желез из силикона. Протез представляет бесшовную капсулу из силиконовой резины, наполненную гелем из диметилполисилоксана [1–4].

Кожные разрезы, осуществляемые при установке силиконового эндопротеза для аугментационной пластики, показаны на рис. 1, 2. Для размещения силиконового эндопротеза ретромаммарно или между грудными мышцами выполняют различные разрезы кожи —

параареолярный, субмаммарный, подмышечный, параумбиликальный.

Вначале с целью аугментационной пластики молочных желез осуществляли кожный разрез в области пупка (параумбиликальный). Этот вид разреза позволяет устанавливать имплантат как полностью, так и частично под мышцей. Впервые он был выполнен в 1991 г. в Хьюстоне

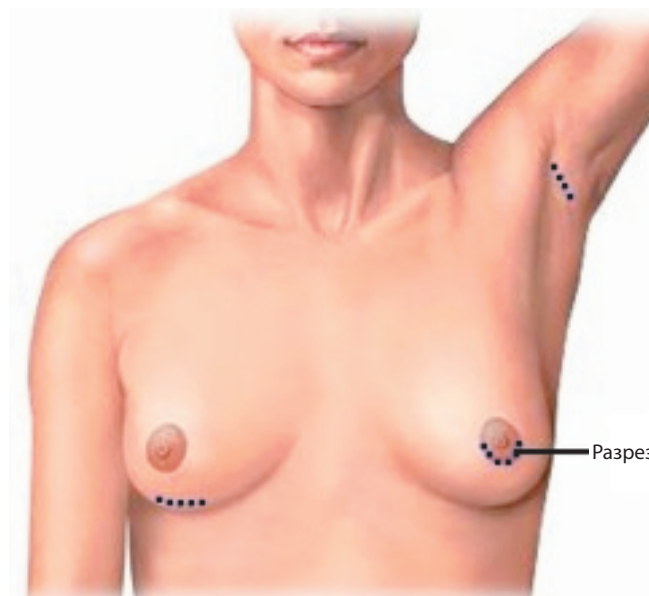


Рис. 1. Кожные разрезы, осуществляемые для установки силиконового протеза



В. Джеральдом. В настоящее время разрез в зоне пупка не получил широкого применения, и хирурги редко используют его в своей практике.

Ретропекторальное протезирование молочной железы считают оптимальной методикой только при молочной железе маленьких размеров. Подкожное протезирование нецелесообразно из-за высокой частоты развития осложнений (свищи, фиброзные контрактуры), при коррекции которых необходимо удалять эндопротезы [5–8].

### Материалы и методы

В отделении общей онкологии МНИОИ имени П.А. Герцена при реконструкции молочной железы после органосохраняющих и подкожных мастэктомий используют фрагмент широчайшей мышцы спины (ШМС) в целях создания мышечного кармана для силиконового эндопротеза.

Все операции выполняют после проведения органосохраняющих вмешательств (радикальная или субтотальная радикальная резекция) и подкожной мастэктомии. С учетом большого объема удаляемых тканей железы и невозможности его восстановления только мышечными аутотрансплантатами необходимо применение силиконовых эндопротезов. В связи с тем что при выполнении указанных выше операций сохраняют кожу молочной железы и часто оставляют сосково-ареолярный комплекс и субмаммарную складку, в качестве аутотрансплантата нами был использован фрагмент ШМС, а не кожно-мышечный лоскут, рекомендуемый многими авторами [9–11].

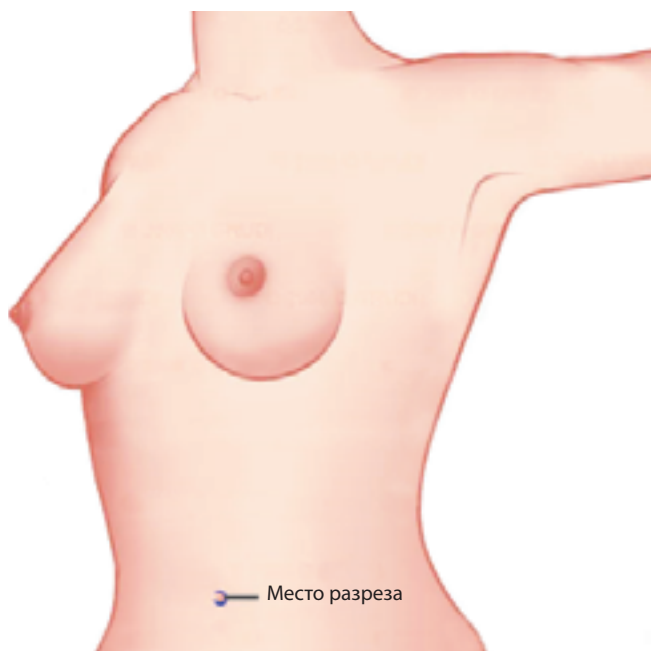


Рис. 2. Параумбиликальный доступ для установки силиконового эндопротеза

Реконструкция молочной железы с использованием силиконового эндопротеза

Мышечное ложе эндопротеза	Число больных	
	абс.	%
БГМ*	8	1,4
ШМС	534	90,2
Сетчатый имплантат	28	4,7
БГМ + ШМС	16	2,7
БГМ + ШМС + часть прямой мышцы живота	4	0,7
ШМС + часть прямой мышцы живота	2	0,3
Всего	592	100,0

\* БГМ — большая грудная мышца.

Данная операция исключает образование как вертикального, так и горизонтального послеоперационных грубых рубцов на спине. Предложенная нами первичная реконструкция совмещена с операцией по удалению части или полностью ткани молочной железы, т. е. онкологический и восстановительный этапы объединены в одну операцию. Мы не используем силиконовый эспандер во избежание повреждения кожного покрова молочной железы.

Косметический эффект после данных операций лучше, чем при выполнении пластики с помощью мышечного и кожно-мышечного лоскутов ШМС [12, 13].

Средний объем имплантата при использовании силиконовых протезов составляет 175,0 см<sup>3</sup>.

В отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 1998 по 2010 г. у 592 больных РМЖ для реконструкции молочной железы был применен силиконовый эндопротез.

Реконструкция молочной железы с использованием силиконового эндопротеза после подкожной мастэктомии была осуществлена в 495 случаях, после субтотальной радикальной резекции — в 89 и после радикальной резекции — в 8 наблюдениях (см. таблицу).

Наиболее часто (в 90,2% случаев) в целях формирования кармана для силиконового эндопротеза мы применяли фрагмент ШМС. Второе место занимает сетчатый имплантат в сочетании с субпекторальным расположением протеза — по данной методике прооперировано 28 (4,7%) больных. В 8 случаях в качестве мышечного кармана была использована только БГМ. Размер молочной железы соответствовал № 1 по бюстгальтеру, полученный косметический эффект расценивался как хороший.

Для формирования кармана мы используем БГМ. Преимуществами применения данной мышцы явля-

ются сокращение времени операции по сравнению с таковым при формировании фрагмента из ШМС, физиологическое расположение протеза в мышечном кармане, небольшое число осложнений благодаря отсутствию риска развития некроза аутотрансплантата.

Однако при размещении эндопротеза между грудными мышцами возникают следующие трудности: высокое расположение протеза, в связи с чем для достижения симметрии иногда требуется выполнение операции на второй молочной железе, особенно у пациенток с изначальным птозом молочной железы; применение эндопротезов небольших (до 180 см<sup>3</sup>) объемов, что обусловлено тем, что протез большего объема не может быть установлен из-за малого пространства мышечного кармана.

Для решения данных недостатков мы предлагаем использовать БГМ и сетчатый имплантат в целях увеличения межмышечного пространства.

На I этапе после проведения подкожной мастэктомии (с сохранением кожи молочной железы, сосково-ареолярного комплекса, субмаммарной складки) выделяют БГМ от малой грудной мышцы. Далее отсекают нижний край БГМ у мест прикрепления к ребрам (рис. 3) и к отсеченному краю фиксируют сетчатый имплантат отдельными узловыми швами (рис. 4). Вторую часть сетчатого имплантата с учетом птоза железы подшивают к верхней части прямой мышцы живота.

Сетка состоит из равных частей мононити, изготовленной из рассасывающегося полиглекапрона-25, и мононити, созданной из нерассасывающегося полипропилена (рис. 5).

Преимущество в использовании частично рассасывающегося сетчатого имплантата состоит в снижении риска развития ранних и поздних послеоперационных осложнений. Данный тип имплантата устойчив к инфицированию. Частичное рассасывание путем ферментативного гидролиза в тканях происходит через 84 дня после установки. Благодаря крупнопористой структуре сетки образуется прочная трехмерная сеть коллагеновых волокон. Остающаяся полипропиленовая сетка не препятствует этому процессу и тем самым предотвращает отложение избыточной соединительной ткани и образование рубцовой ткани.

На II этапе реконструкции проводят установку силиконового эндопротеза в пространство, образованное БГМ и малой грудной мышцей (рис. 6).

На III этапе фиксируют нижний край сетчатого имплантата и мышц к передней грудной стенке отдельными узловыми швами (рис. 7).

В случае использования эндопротеза объемом > 180 см<sup>3</sup> сетчатый имплантат фиксируют дополнительно к латеральному краю БГМ и зубчатой мышце в целях увеличения пространства для эндопротеза. При объеме протеза < 180 см<sup>3</sup> дополнительно сетчатый имплантат в латеральном крае БГМ не используют,

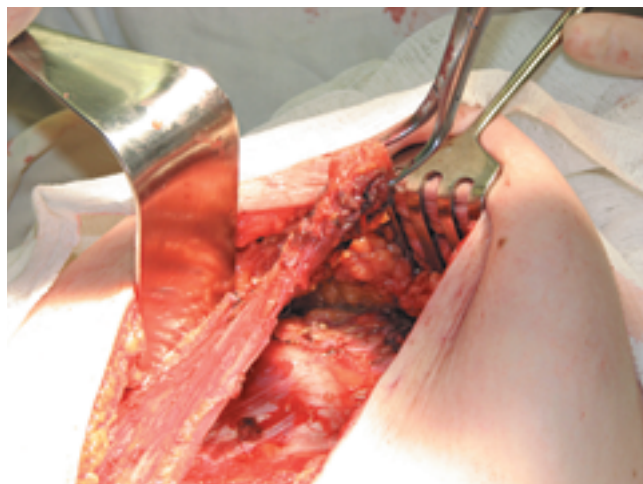


Рис. 3. Выделение края БГМ



Рис. 4. Фиксация сетчатого имплантата к нижнему краю БГМ



Рис. 5. Сетчатый имплантат PROCED



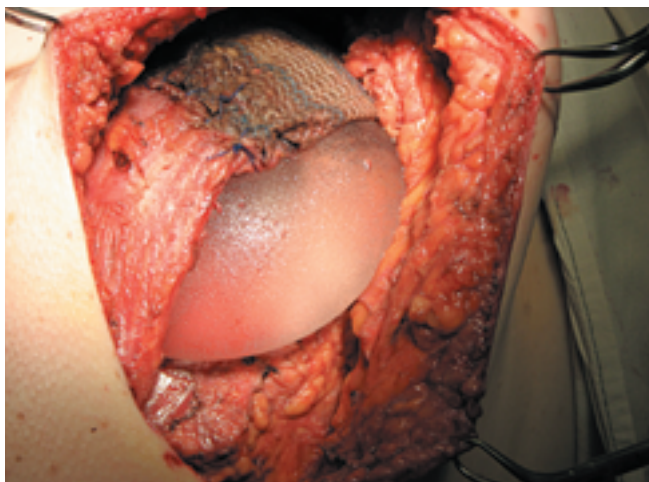


Рис. 6. Установка силиконового протеза

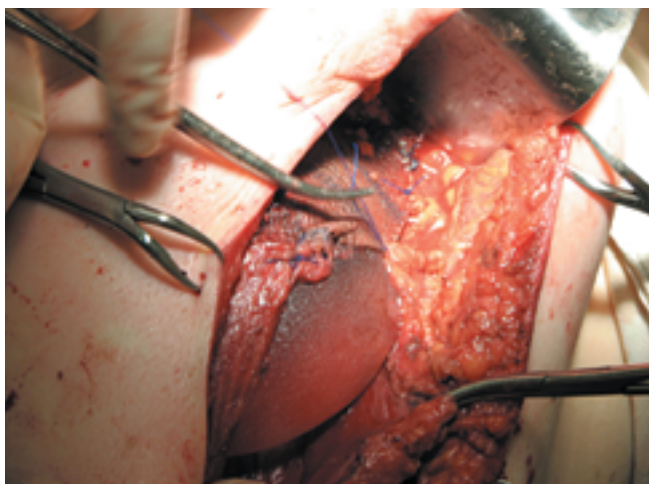


Рис. 7. Фиксация нижнего края сетчатого имплантата к фасции мышцы и передней грудной стенке отдельными узловыми швами



Рис. 8. Установка дренажей, кожный шов

а только фиксируют отдельными узловыми швами БГМ с малой грудной мышцей в латеральном отделе «кармана» для эндопротеза.

Рану дренируют одним трубчатым дренажем, установленным в подмышечной области, второй дренаж размещают в ложе силиконового эндопротеза (рис. 8). На последнем этапе сшивают подкожную клетчатку, на кожу накладывают внутрикожный непрерывный шов. Кожные швы снимают на 14–16-е сутки после операции.

### Результаты и обсуждение

Благодаря применению описанной методики достигается симметрия молочных желез: правый сосково-ареолярный комплекс находится на одном уровне с левым сосково-ареолярным комплексом, субмаммарные складки справа и слева располагаются на одинаковом расстоянии от ключиц, формы молочных желез идентичны.

Всего по заявленному способу в отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена было выполнено 28 операций. Во всех случаях получен хороший и отличный косметический эффект.

Эндопротез подбирают индивидуально с учетом анатомических особенностей и объема молочной железы больной. Для выбора объема протеза необходимы расчет удаленной ткани молочной железы и объем используемой мышцы.

Для получения усредненных объемов БГМ и ШМС в отделении общей онкологии были проанализированы средние размеры мышц у 50 больных. Измерение размеров БГМ и ШМС выполняют интраоперационно линейкой или с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) перед операцией. Проведенные исследования необходимы для планирования использования мышечного лоскута в зависимости от объема удаленной ткани железы. Для достижения хорошего косметического результата объем удаленной ткани железы не должен быть больше объема донорской ткани. В противном случае возможна асимметрия или деформация реконструированной молочной железы. Для расчета удаленного объема молочной железы можно использовать 3D-томографию.

Наличие эндопротезов различных объемов и форм позволяет с хорошим косметическим результатом выполнить первичную пластику дефекта даже при больших размерах молочной железы. Эндопротезы не подвержены атрофии, однако при выборе требуемого размера необходимо учитывать возможность со временем частичной атрофии ШМС. В случае если объем протеза оказался недостаточным, т. е. оперированная молочная железа стала меньше здоровой, возникает необходимость коррекции здоровой железы, что увеличивает объем, время осуществления оперативных пособий и риск развития осложнений. Напротив, при





блюдений, среди них капсулярный фиброз III–IV степени по классификации Baker — 4,8% случаев и 1 (0,5%) повреждение протеза самой больной, которая на фоне депрессии проколола кожу и протез простой иглой.

Капсулярная контрактура II–IV степени после лучевой терапии была обнаружена в 18,7%, без лучевой терапии — в 12,5% случаев. Капсулярная контрактура III–IV степени в 13,5% наблюдений была диагностирована при подкожном протезировании, в 3,7% — при мышечном прикрытии протеза с помощью ШМС; пекторальный карман — в 6,7% наблюдений, т. е. капсулярный фиброз в 3–4 раза чаще встречался при подкожном протезировании. В ходе целенаправленного поиска сопутствующих заболеваний соединительной ткани (коллагенозы) в послеоперационном периоде у 1 пациентки был выявлен артрит, которым она страдала и до операции с эндопротезированием [6, 14].

Определены следующие показания к реконструкции с использованием силиконового эндопротеза:

- I степень — оперированная молочная железа не отличается от здоровой;
- II степень — оперированная молочная железа плотнее здоровой, пальпируется край протеза;
- III степень — прощупывают край протеза, определяют его контур или деформацию железы, вызванную протезом;
- IV степень — железа с выраженной плотностью, ригидна, неэластична, болезненная и холодная на ощупь, протез вызывает выраженную деформацию.

В связи с тем что I степень у большинства пациенток выявляют уже в ближайшее время после операции, оценивают только II, III и IV степени.

Профилактикой развития фиброзных капсулярных контрактур после маммопластики с применением силиконовых эндопротезов служит использование со-

временных протезов с текстурированной поверхностью или полиуретановым покрытием. Установка подобных эндопротезов способствует снижению частоты фиброзного сжатия капсулы имплантатов, по данным различных авторов, с 30 до 2%.

В проведенном нами исследовании I степень была установлена у 552 (93,2%), II — у 40 (6,8%) пациенток, III и IV степени не выявлено.

Из общего числа больных, перенесших комбинированную пластику, у 18 (3%) пациенток наблюдали воспалительные изменения зоны ложа эндопротеза, что явилось причиной их удаления. Время удаления протезов составило от 1 до 12 мес.

Оценка эстетических результатов с учетом мнения хирургов и пациенток была проведена через 1 год после выполнения оперативного вмешательства. Отличные косметические результаты были достигнуты в 500 (84,5%), хорошие — в 80 (13,5%), удовлетворительные — в 12 (2%) случаях.

## Выводы

1. В период с 1998 по 2010 г. в отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена у больных РМЖ было выполнено 592 первичные реконструктивно-пластические операции с применением комбинированной пластики (аутокани + эндопротез).
2. Наиболее часто (в 90,2% наблюдений) при формировании мышечного «кармана» для эндопротеза использовали фрагмент ШМС.
3. В 4,7% случаев для формирования «ложа эндопротеза» применяли сетчатый имплантат в комбинации с БГМ. Из-за небольшого числа наблюдений ( $n = 28$ ) контроль за данной группой пациенток продолжается с целью оценить развитие у них возможных осложнений в отдаленном послеоперационном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян А.А. Атлас пластических операций на грудной стенке с использованием эндопротезов. М., 1994.
2. Biggs T.M., Yarish R.S. Augmentation mammoplasty: A comparative analysis. *Plast Reconstr Surg* 1990;85:368.
3. Carlson G.W., Moore B., Thornton J.F. et al. Breast cancer after augmentation mammoplasty: treatment by skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(3):687–92.
4. Corderio P.G., Pusic A.L., Dissa J.J. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complication, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:877–81.
5. Блохин С.Н. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
6. Васильев Ю.С. Оптимизация планирования и выполнения пластических операций у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2004.
7. Габка К.Дж., Бомерт Х. Пластическая и реконструктивная хирургия молочной железы. М., 2010.
8. Давыдов М.И., Летягин В.П. Рак молочной железы. Атлас. М., 2006.
9. Неробеев А.И., Аюпян И.Г., Уткин Д.В. Использование кожно-жирового лоскута с включением широчайшей мышцы спины в хирургическом лечении рака молочной железы. *Рос онкол журн* 2002;(2):31–2.
10. Оганесян К.Р. Сравнительная оценка реконструктивно-пластических операций при раке молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
11. Пак Д.Д. Органосохраняющие, функционально-щадящие и реконструктивно-пластические операции при комбинированном лечении больных раком молочной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
12. Пак Д.Д., Рассказова Е.А., Ермошкова М.В. Рак молочной железы. М., 2010.
13. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Результаты первичных реконструктивных операций при раке молочной железы (опыт 1029 реконструктивных операций). *Рос онкол журн* 2010;(6):19–23.
14. Братик А.В. Отдаленные результаты и осложнения после реконструктивно-пластических операций на молочной железе с использованием силиконовых эндопротезов у онкологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.



## Базовая терапия в лечении диффузной фиброзно-кистозной мастопатии

**И.В. Высоцкая**

ГБОУ 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

**Контакты:** Ирина Викторовна Высоцкая [vyotskaya.irina@mail.ru](mailto:vyotskaya.irina@mail.ru)

*Рассмотрено понятие фиброзно-кистозной мастопатии, представлены основные клинические, морфологические и рентгенологические ее проявления. Отражены особенности лечения диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, представлены наиболее эффективные препараты, используемые в терапии данного заболевания.*

**Ключевые слова:** фиброзно-кистозная мастопатия, Гелариум, Вобэнзим, Мастодинон, Климадинон, Циклодинон

### Basic therapy in the treatment of diffuse fibrocystic mastopathy

**I.V. Vyotskaya**

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Ministry of Health and Social Development of Russia*

*The paper considers the notion of fibrocystic mastopathy and describes its major clinical, morphological, and X-ray manifestations. It reflects the specific features of the treatment of diffuse fibrocystic mastopathy and presents the most effective drugs used in the therapy of this disease.*

**Key words:** fibrocystic mastopathy, Helarium, Wobenzym, Mastodynon, Climadinon, Cyclodynon

Фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) является самым распространенным доброкачественным заболеванием молочных желез в женской популяции. По данным Л.М. Бурдиной [1], различные варианты мастопатий отмечаются у 60–80 % женщин, а при наличии гинекологической патологии эти цифры соответствуют 35–90 %. По сведениям того же автора, пациентки с диагнозом ФКМ составляют до 90 % всего маммологического потока.

Существует более 30 названий данного заболевания: кистозная мастопатия, кистозный фиброаденоматоз, болезнь Реклю, болезнь Шиммельбуша, болезнь Вельяминова, ФКМ, дисгормональная гиперплазия, истерическая опухоль и др. Подобная ситуация легко объяснима с позиций многообразия клинических проявлений и морфологических изменений, наблюдающихся при ФКМ. Разнонаправленность перестроек ткани молочной железы в виде разрастания и огрубения соединительнотканых элементов, расширения протоков и акцинусов, гиперплазии или атрофии железистых долек, возникновения мелких кист на фоне очаговой лимфоидной инфильтрации или полей гиалиноза формирует разнообразную клиническую и рентгенологическую картину.

Используемая в России классификация рентгенологических проявлений ФКМ (Н.И. Рожкова, 1993), в соответствии с которой диффузную ФКМ подразделяют на мастопатию с преобладанием фиброзного, кистозного или железистого (аденоз) компонентов,

а также выделяют смешанный вариант и склерозирующий аденоз, в полной мере характеризует весь спектр патологических изменений.

Столь же разнообразна и этиология процесса. К ключевым факторам, провоцирующим возникновение патологии, относят нарушения в репродуктивной сфере женщины, связанные с гормонально-обменными изменениями, которые у части пациенток сочетаются с социально-бытовыми проблемами.

В связи с наличием широкого спектра клинических и морфологических проявлений лечение диффузной мастопатии представляет большую сложность и требует установления ряда принципиально значимых факторов. К последним относятся:

1) установление, по возможности, причины или комплекса факторов, повлекших возникновение заболевания;

2) полноценное представление о варианте ФКМ;

3) необходимость проведения комплексной, длительной терапии с учетом гормонально-метаболических особенностей организма пациентки.

Базовая терапия предусматривает такие мероприятия, как коррекция диеты и психоэмоциональной сферы, нормализацию функционального состояния печени, желудочно-кишечного тракта. Для этого применяют мочегонные средства, препараты, улучшающие кровоснабжение, иммунорегуляторы, а также лекарственные средства растительного происхождения или фитотерапию.

В многочисленных исследованиях было показано, что при ФКМ у большинства пациенток происходит снижение антиоксидантной защиты и усиление перекисного окисления липидов. Это приводит к дестабилизации биохимических реакций и срывам в адаптационных механизмах [2]. Именно поэтому в комплексную терапию целесообразно включать витамины (А, В, Р, С, Е) в виде стандартных препаратов внутрь или в инъекциях в течение 1–2 мес, иногда повторно. Витамин А оказывает антиэстрогенное действие, уменьшает явления пролиферации эпителия и стромы железы. Витамин Е потенцирует действие прогестерона, витамин В<sub>6</sub> снижает уровень пролактина, витамины Р и С способствуют улучшению микроциркуляции и уменьшению локального отека молочной железы.

При выраженных явлениях отека ткани, выраженном предменструальном синдроме хороший эффект дают легкие растительные мочегонные средства: настои, отвары мочегонных трав (шиповник, рябина, тысячелистник, медвежьих ушки и др.).

Значительное влияние психоэмоционального фактора на динамику мастопатии диктует необходимость включения в лечебный комплекс седативных средств, предпочтительно растительного происхождения (настойки валерианы, пустырника, пиона, пассифлоры и др.) в виде нативных или гомеопатических препаратов. В зависимости от психоэмоционального состояния женщины в схему терапии следует включать седативные и антидепрессивные средства растительного происхождения. В отличие от химических препаратов они не вызывают привыкания, повышения уровня пролактина, которое возможно при применении некоторых антидепрессантов и нейролептиков [3].

К наиболее эффективным препаратам этой группы относится Гелариум Гиперикум, который содержит сухой экстракт травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum L.*). Зверобой считался лекарственным растением еще в Древней Греции и Риме. О нем писали Гиппократ, Dioscorid, Плиний Старший, Авиценна. В народе зверобой называли травой от 99 болезней, которая входила в состав практически всех лекарственных сборов. Трава зверобоя содержит дубильные вещества, гиперин, гиперидин, гиперфорин, азулен, эфирные масла, пинен, мирцен, цинеол, гераниол; смолистые вещества, антоцианы, сапонины, витамины Р и РР, С, каротин, холин, никотиновую кислоту. В цветках обнаружены эфирные масла, каротиноиды, смолистые вещества, в корнях — углеводы, сапонины, алкалоиды, кумарины, флавоноиды.

В экспериментах *in vitro* выявлено ингибирующее влияние Гелариума на моноаминоксидазу и катехол-О-метилтрансферазу. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что гиперидин и/или гиперфорин являются неспецифическими ин-

гибиторами обратного захвата серотонина, норадреналина, дофамина, гамма-аминомасляной кислоты и глутамата. Имеются данные о дофаминергическом и глутаматергическом влиянии препарата.

В ряде клинических исследований были продемонстрированы весьма привлекательные результаты положительного влияния Гелариума, использованного в комплексной терапии у женщин с диффузной ФКМ. По данным Н.И. Рожковой и Е.В. Меских [4], через 4 нед после приема Гелариума у всех пациенток при умеренно выраженной и легкой степени депрессии наблюдалось повышение настроения, восстанавливалась работоспособность, исчезали бессонница и тревожность. Через 6 мес положительный эффект от приема комбинации Мастодинон + Гелариум сохранился у 88 % больных.

Выраженный болевой синдром вынуждает иногда применять анальгетики и противовоспалительные средства, при этом предпочтение отдают нестероидным противовоспалительным лекарственным препаратам.

Системная энзимотерапия, внедренная в клиническую практику 25 лет назад, в последние годы стала приобретать в нашей стране все большую популярность при лечении диффузной мастопатии. К парентеральным формам протеолитических ферментов относится, в частности, препарат Вобэнзим, свойства которого были исследованы на электронно-микроскопическом уровне еще в 1972 г. М. Вольфом. Доказано, что Вобэнзим, наряду с его многочисленными эффектами (фибринолитический, противоотечный, противовоспалительный, анальгезирующий), способствует снижению уровня холестерина крови — предшественника кетостероидов, превращающихся благодаря воздействию фермента ароматазы в эстрогены. Фермент ароматаза присутствует во многих тканях, в том числе и в молочной железе, следовательно, ароматизация и конверсия андрогенов в эстрогены может осуществляться в ткани молочной железы. Клинические исследования, проведенные в различных странах, показали, что при применении Вобэнзима в комбинации с витамином Е лечебный эффект достигается у 85 % больных кистозным фиброаденоматозом молочной железы [5–7].

По данным Т.В. Малыхиной [8], при лечении 200 больных с диагнозом ФКМ, кисты молочных желез с использованием комбинации Вобэнзим + витамин Е субъективное улучшение было отмечено уже к концу 1-й недели терапии. Положительный объективный эффект фиксировался на 2–3-й неделе с момента начала лечения, а через год наблюдения у 75 % больных кисты по данным ультразвукового исследования (УЗИ) не выявлялись. В группе сравнения, пациентки которой получали стандартную терапию, результаты оказались скромнее: субъективный эффект был более отсроченным и по данным объективного обследования

ни у одной больной не наблюдалось выраженной динамики. Препарат продемонстрировал высокую эффективность при использовании его в лечении фиброзной формы диффузной ФКМ у женщин репродуктивного возраста. По данным В.П. Летагина и И.В. Высоцкой [9], положительные эффекты при применении препарата были зарегистрированы у 67,5% пациенток против 45% больных, принимавших Мастодион, и 42,5%, получавших фитотерапию.

В консервативном лечении мастопатии широко используют адаптогены — вещества, в основном, растительного происхождения, которые оказывают стимулирующее действие и повышают устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям окружающей среды. К ним относят женьшень, элеутерококк, лимонник китайский и др. Установлено, что адаптогены способствуют нормализации обменных процессов, повышают устойчивость организма к стрессовым воздействиям, стимулируют синтез ряда эндогенных биостимуляторов, активизирующих иммунную систему (интерферон, интерлейкин и др.).

В регуляции роста и развития молочной железы большую роль играет гормон пролактин. Совместно с эстрогенами, прогестероном и другими гормонами пролактин контролирует формирование и функциональную активность органа, стимулирует лактацию. В опытах *in vitro* было показано, что пролактин активизирует рост клеток эпителия, особенно в синергизме с прогестероном. При физиологическом снижении уровней эстрогенов и прогестерона после родов резко усиливается лактогенный эффект гормона. Вне беременности функциональная гиперпролактинемия приводит к возникновению галактореи и ановуляции. Патологическое повышение уровня пролактина является причиной напряжения, болезненности, увеличения объема молочной железы (масталгия, мастодиния).

Перечисленные сведения обуславливают необходимость применения средств, ингибирующих секрецию пролактина. Этому в полной мере соответствует препарат растительного происхождения Мастодион, созданный фармацевтической компанией «Бионорика» (Германия). Содержащиеся в препарате компоненты экстрактов *Vitex agnus castus* (плоды аврамова дерева, или витекса священного) обладают уникальной природной способностью связывать дофаминовые рецепторы. Дофаминергический эффект заключается в дозозависимом сдерживании образования циклического аденозинмонофосфата лактотрофами передней доли гипофиза и, таким образом, в ингибировании синтеза пролактина. Помимо аврамова дерева, в состав препарата Мастодион в гомеопатических разведениях входят экстракты стеблелиста василистниковидного (*Caulophyllum thalictroides*), которые ис-

пользуют при расстройствах менструального цикла, фиалки альпийской (*Syclamen*), оказывающих позитивное воздействие при головных болях и невротических состояниях, грудوشника горького (*Ignatia*), назначаемого при нервно-вегетативных кризах, касатика разноцветного (*Iris*), применяющегося при лечении мигрени, и тигровой лилии (*Lilium tigrinum*), корригирующей повышенную раздражительность и дисменорею. Таким образом, разнонаправленность лечебных эффектов Мастодиона оказывает влияние практически на все причины и механизмы патологических изменений, наблюдаемых при ФКМ.

В 1990-е годы были проведены 2 двойных слепых рандомизированных и плацебоконтролируемых клинических исследования по применению Мастодиона при циклической масталгии [10, 11]. В обоих близких по дизайну исследованиях было продемонстрировано, что раствор Мастодиона по эффективности достоверно превосходил плацебо в снижении масталгии уже после первого месяца лечения. В целом терапия Мастодионом была эффективной у 74,5% больных, в то время как эффект от приема плацебо отмечали только 36,8% пациенток, при этом польза препарата была статистически достоверно подтверждена.

Последующие за этим многочисленные работы отечественных и зарубежных авторов наглядно продемонстрировали высокую эффективность препарата при различных клинических ситуациях. Например, в исследованиях, проведенных на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [8, 9], Мастодион оказался наиболее эффективным вариантом лечения молодых женщин с аденозом молочных желез. Применение Мастодиона в классической дозировке в течение 6 мес позволило добиться не только субъективного, но и объективного улучшения состояния и самочувствия у 79,4% пациенток, тогда как фитотерапия оказалась эффективной только в 54,1% случаев.

При назначении Мастодиона 225 пациенткам с диффузной ФКМ в 171 (76%) случае отмечалась положительная субъективная динамика, которая у 72% больных была подтверждена результатами маммографии и ультразвуковой компьютерной томографии. Отсутствие объективной эффективности установлено у 21,7% пациенток. При этом у всех больных наблюдалось достоверное улучшение субъективного состояния.

Аналогичные данные были получены и в исследовании Российского федерального маммологического центра [4, 12].

Обнадеживающие результаты от применения препарата были зарегистрированы в когорте пациенток, у которых изменения в молочных железах наблюдались на фоне выраженного предменструального синдрома. Из 1472 больных 1064 (72,3%) пациентки от-

мечали значительное улучшение самочувствия (уменьшение или прекращение выделений из сосков, нормализация менструального цикла, уменьшение головных болей и болей внизу живота) [13].

Интересные и практически значимые результаты были продемонстрированы в ряде работ, посвященных лечению мастопатии в период менопаузы.

У 247 пациенток с мастопатией в менопаузе (средний возраст  $56,4 \pm 1,7$  года) в качестве 1-й линии лечения была использована комбинация Мастодиона и Климадинона («Бионорика», Германия). Последний препарат, содержащий в своем составе стандартизованный экстракт цимицифуги рацемозы BNO 1055, имеет сродство к рецепторам эстрогенов в гипоталамусе. Таким образом, активные компоненты Климадинона способствуют снижению секреции лютеинизирующего гормона передней доли гипофиза. С клинических позиций это приводит к устранению психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений, таких как приливы, потливость, раздражительность, головная боль, головокружение, нарушения сна, тревожность и учащенное сердцебиение, депрессия, возникающих в климактерический период и обусловленных резким снижением продукции эстрогенов [14].

В результате проведенного исследования у 87,9% ( $n = 247$ ) больных полностью исчезли мастодиния и вегетативные симптомы. При осуществлении динамического контроля через 12 мес в 29,5% ( $n = 73$ ) наблюдений было констатировано выздоровление, а в 41,7% ( $n = 103$ ) — зарегистрирована стабилизация заболевания. При этом ни в одном случае не было зафиксировано токсических эффектов, потребовавших отмены выбранной комбинации. Таким образом, сочетанное применение Мастодиона и фитоселективного модулятора эстрогенных рецепторов Климадинона показало высокую их эффективность и хорошую переносимость.

По существующим в литературе данным, первоначально с патологией молочных желез сталкиваются практикующие детские и подростковые гинекологи. Доля больных с заболеваниями молочных желез составляет 5–12% из числа обратившихся за консультативной помощью [15]. Подобные пациентки нуждаются не просто в адекватной коррекции терапии, но и требуют использования препаратов, обладающих высокой эффективностью при минимальной токсичности.

Ю.А. Гурин [15] применял Мастодион в терапии масталгии и мастодинии у 17 девочек подросткового возраста. Нормализацию состояния молочных желез автор констатирует у всех 17 пациенток. Помимо прочего, в процессе наблюдения удалось зарегистрировать нормализацию менструальной функции и исчезновение (под контролем УЗИ) атретических кист яичников. Отрицательных побочных эффектов в исследова-

нии не зарегистрировано. Немаловажен тот факт, что девушки и их родители охотно приступали к лечению Мастодином, предварительно узнав о негормональном характере лекарства. Таким образом, препарат целесообразно применять не только в качестве терапевтического средства, но и как вариант первичной профилактики [15].

В комплексной терапии ФКМ, сочетающейся с предменструальным синдромом, хорошо себя зарекомендовал еще один препарат растительного происхождения — Циклодинон. В отличие от Мастодиона, Циклодинон является монопрепаратом экстракта аврамова дерева, при этом содержание экстракта в суточной дозе в нем несколько выше. Как уже было описано ранее, компоненты экстракта аврамова дерева оказывают центральное дофаминергическое действие, опосредованное D2-рецепторами, поэтому применение препарата способствует нормализации уровня пролактина, т. е. устранению гиперпролактинемии, в том числе незначительно выраженной (супрафизиологическая) и латентной, проявляющейся в условиях стресса и ночного сна.

Л.В. Сутуриной и П.Н. Поповой [16] проведено исследование, касающееся изучения эффективности Циклодинона у 80 женщин с симптомами диффузной ФКМ. В 1-ю группу вошли 40 пациенток с гиперпролактинемией, во 2-ю — столько же больных с масталгией. Методом случайного выбора часть пациенток получала Бромкриптин в дозе 2,5 мг, другая часть — Циклодинон — 40 мг ежедневно. В динамике были оценены уровень пролактина на 5–8-й день цикла и изменение болевых ощущений в молочных железах по визуальной аналоговой шкале, а также профиль токсичности. Полученные результаты достоверного снижения уровня пролактина в обеих группах были сопоставимы: в группе Циклодинона он снизился с  $945,66 \pm 173,46$  до  $529,19 \pm 279,65$  мЕд/мл. При использовании Бромкриптина средний уровень гормона до лечения составил  $885,04 \pm 17,45$  мЕд/мл, а после него снизился до  $472,68 \pm 265,64$  мЕд/мл.

Интенсивность болей в молочных железах в соответствии со шкалой оценки в 1-й группе снизилась с  $6,8 \pm 2,29$  до  $1,9 \pm 1,92$ , во 2-й — с  $6,3 \pm 2,45$  до  $0,89 \pm 1,05$  балла. Однако при оценке профиля токсичности оказалось, что у 12,5% пациенток, получавших Бромкриптин, возникли нежелательные эффекты, потребовавшие отмены препарата. Подобных явлений в группе, где использовался Циклодинон, не было зарегистрировано ни в одном случае.

Суммируя итоги приведенного анализа, хотелось бы отметить, что современная медицина располагает большим арсеналом препаратов, отличающихся высокой эффективностью в терапии такого распространенного заболевания, как диффузная ФКМ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М. Дисгормональные гиперплазии молочных желез — особенности развития, дифференциальная диагностика. Радиол-практ 2007;(3):44–61.
2. Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины и канцерогенез: мифы и реальность. Ре-продукт здоров детей и подростков 2005;(1):80–96.
3. Мустафин И.К. Дисгормональные бо-лезни молочной железы. Леч врач 2009;(11):7–10.
4. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эф-фективности терапии Мастодиномом и Ге-ларииумом у больных с фиброзно-кистозной мастопатией. ОЖРС 2008;(4):11–2.
5. Aubry C., Deschamps J. Depistage du cancer du sein par l'auto-examen. J Concors Med 1990;5:434–7.
6. Henderson C. Classic papers of breast disease. M. Dunitz ed. London, 2004.
7. Насанова В.А., Гавалов С.М. Системная энзимотерапия. Руководство. СПб, 1997; с. 15–7.
8. Малыгина Т.В. Сравнительный опыт применения препаратов Бромкриптин, Агнукастон, Достинекс для лечения гиперпролактинемии и масталгии у женщин с сохраненной менструально-овариальной функцией. Вестн СамГу 2006; (4):215–9.
9. Лятегин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной ФКБ. ОЖРС 2007;(1–2):47–9.
10. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing an extract of Vitex agnus castus: Recent results of a placebo-controlled double-blind study. Breast 1999;8:175–81.
11. Wuttke W., Splitt G., Gorkow C., Sieder C. Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus castus-haltigen Arzneimittel. Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie. GebFra 1997;57:569–74.
12. Рожкова Н.И. Возможности примене-ния Мастодиномом при различных формах мастопатии. ОЖРС 2008;(4):246–7.
13. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих наруше-ний менструального цикла Мастодиномом. Леч врач 1999;(8):13–5.
14. Сердюков И.Е. Опыт лечения мастопа-тии у женщин в менопаузе. Онкология 2008;10(4):431.
15. Гурин Ю.А. Гинекология подростков. Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000.
16. Сутурина Л.В., Попова П.Н. Влияние бромкриптина и циклодинона на клиниче-ские симптомы и уровень пролактина у женщин с гиперпролактинемией репро-дуктивного возраста. Вопр гинекол акуш перинатол 2010;9(2):41–9.



## Применение прожестожеля при диффузных формах мастопатии

**Е.В. Меских, Н.И. Рожкова**

*ФГБУ Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России, Москва*

*Контакты: Надежда Ивановна Рожкова rozhkova@rncrr.ru*

*Представлено описание диффузных форм мастопатии, рассмотрены симптоматика и патогенез заболевания. Проведена оценка эффективности использования препарата прожестожель при лечении диффузных форм мастопатии.*

**Ключевые слова:** мастопатия, диффузные формы, лечение, прожестожель

### Use of progestogel in diffuse forms of mastopathy

**E.V. Meskikh, N.I. Rozhkova**

*Russian Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow*

*The paper describes the diffuse forms of mastopathy and considers its symptoms and pathogenesis. It evaluates the efficacy of progestogel in the treatment of diffuse forms of mastopathy.*

**Key words:** mastopathy, diffuse forms, treatment, progestogel

#### **Введение**

Диффузные формы мастопатии — самая распространенная патология, встречающаяся у женщин репродуктивного возраста. Циклическая смена пролиферативных и регрессивных изменений в эпителиальных и опорных тканях молочной железы при неблагоприятных обстоятельствах может привести к возникновению структурных перестроек у 39% обследуемых пациенток. Эти перестройки могут быть представлены диффузными и диффузно-узловыми изменениями.

Симптоматика заболевания весьма разнообразна. Клинически оно может проявляться в виде болей в молочных железах различной степени выраженности, чувства распирания, увеличения объема, повышения плотности и неоднородности структур молочных желез. Чаще эти явления наблюдаются во вторую фазу менструального цикла. Нередко данные симптомы сочетаются с наличием уплотнений и узловых образований, с различного рода выделениями из сосков, а также с общими проявлениями, такими как раздражительность, повышенная неадекватная нервная возбудимость, чувство страха.

Степень выраженности клинических проявлений варьирует от невыраженного предменструального напряжения до резко выраженного болевого синдрома, сопровождающегося увеличением объема и плотности желез с формированием узловых пролифератов и кист.

В зависимости от превалирования изменений тех или иных структур диффузные формы мастопатии имеют разную клиническую, рентгенологическую и гистологическую картину. Согласно классификации различают несколько форм диффузных мастопатий,

которые находят свое отображение на рентгенограммах и при морфологическом исследовании: диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз); диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента; диффузная фиброзно-кистозная мастопатия с преобладанием кистозного компонента; смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии; склерозирующий аденоз.

Степень выраженности этих процессов по маммограммам условно определяется соотношением соединительнотканно-железистого комплекса и жирового фона. Такое разделение мастопатий по степени выраженности процессов имеет большое значение для дифференциальной диагностики и выбора оптимальных сроков повторных исследований.

С учетом того, что в основе патогенеза развития мастопатий лежит нарушение центральной регуляции функций гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и щитовидной железы, приводящее к изменению соотношения эстрогенов и прогестерона, лечение должно быть патогенетическим. Оно состоит из комплекса, включающего ингибиторы синтеза простагландинов, иммунные средства, гормонотерапию, седативные препараты, витамины, энзимо- и фитотерапию. Как правило, такое лечение носит длительный характер и рассчитано на 6–8 мес.

В настоящее время наиболее патогенетически обоснованным считается устранение гормонального дисбаланса между эстрогенами и прогестероном. Одним из препаратов, содержащих прогестерон, является прожестожель. Прожестожель выгодно отличается

от большинства гормоносодержащих препаратов тем, что его лекарственное начало (прогестерон) доставляется в ткани-мишени путем аппликации. Благодаря этому в тканях молочных желез терапевтический уровень прогестерона достигается с использованием минимального количества препарата, не оказывающего влияния на общий профиль половых гормонов. Отсутствие общего воздействия на организм является ценной особенностью прожестожеля, исключающей развитие побочных эффектов, характерных для системной гормонотерапии. Преимущество данного препарата заключается в том, что он может назначаться самостоятельно с целью лечения мастопатии.

С учетом этих обстоятельств нами было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности применения препарата прожестожель в терапии различных форм диффузной мастопатии.

### Материалы и методы

Обследовано 106 женщин в возрасте от 20 до 55 лет. Наибольшую группу исследуемых составили пациентки в возрасте 41–45 (24,5%) и 46–50 (24,5%) лет (рис. 1).

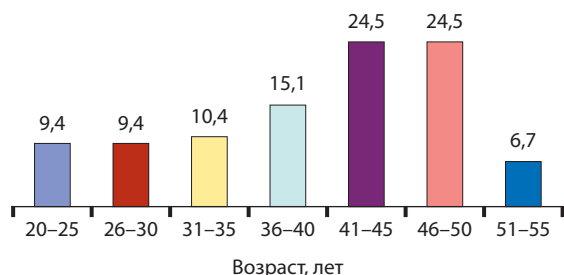


Рис. 1. Распределение пациенток (%) по возрастным группам

Комплекс обследования включал клиническое обследование с онкоэпидемиологическим тестированием и оценкой степени выраженности масталгии по визуально-аналоговой шкале боли (ВАШБ), цифровую маммографию, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез с использованием опций соноэластографии и протоковой эхографии, инвазивные методы (аспирационная биопсия под контролем УЗИ и дуктография), цитологическое исследование мазков отделяемого из соска или материала, полученного из кистозной полости.

Клиническое обследование состояло из осмотра и пальпации молочных желез и регионарных зон лимфооттока. Далее проводилось анкетирование для определения следующих факторов риска:

- рак любой локализации у матери;
- предшествующие операции на молочной железе;
- отсутствие родов в возрасте старше 30 лет;
- сопутствующие заболевания в гинекологической сфере;
- патология щитовидной железы.

Оценка степени масталгии осуществлялась по ВАШБ, от 1 до 10 баллов. Выявленные масталгии по ВАШБ у обследованных пациенток были выявлены в возрастных группах 36–40 (15% случаев), 41–45 (24,5%) и 46–50 (24,5%) лет. У 39,5% больных степень выраженности масталгии была оценена в 9–10 баллов, у 37,7% — в 7–8, у 13% — в 5–6, у 6,3% — в 3–4 и у 3,5% — в 1–2 балла (рис. 2).

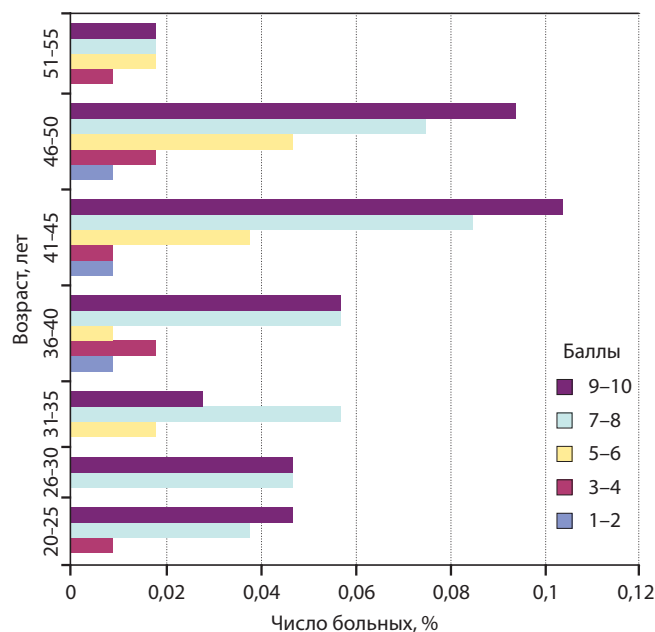


Рис. 2. Оценка степени выраженности масталгии по ВАШБ

Следующим этапом обследования в зависимости от возраста больных были цифровая маммография для женщин старше 30 лет, УЗИ молочных желез с использованием опций соноэластографии и протоковой эхографии для установления характера или природы выявленных изменений как основной метод исследования для пациенток моложе 30 лет и уточняющий диагностику после маммографии. Методика выполнения аспирационной биопсии под контролем УЗИ применялась при кистах больших размеров (> 1,5 см в диаметре). Дуктографию молочных желез осуществляли с диагностической целью при подозрении на наличие внутрипротоковых разрастаний и папиллом по характеру отделяемого с учетом цитологического исследования отделяемого из соска, а также с лечебной целью — при отсутствии данных за папиллярные разрастания.

При обследовании женщин в 39,5% случаев доминировал комплекс маммография + УЗИ, в 34% — УЗИ молочных желез, в 11,2% — комплекс маммография + УЗИ + инвазивные методы (рис. 3).

По результатам комплексного обследования молочных желез были выявлены следующие изменения: диффузная мастопатия с преобладанием железистого

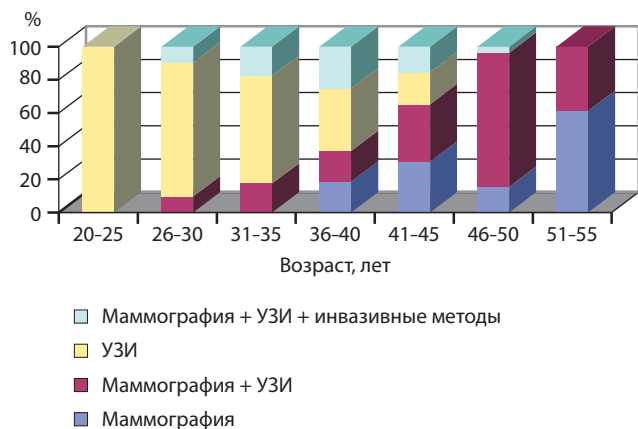


Рис. 3. Методы исследования молочных желез

компонента — 21,7%, диффузная фиброзно-кистозная мастопатия — 41,4%, диффузная фиброзная мастопатия — 36,5% случаев. В возрастных группах 20–25, 26–30 и 31–35 лет в 6,7, 4,7 и 5,7% наблюдений соответственно обнаружена диффузная фиброзная мастопатия с преобладанием железистого компонента. В возрастных группах 36–40 и 41–45 лет в 8,5 и 13,2% случаев диагностирована диффузная фиброзная мастопатия, а в возрастной группе 46–50 лет в 15,1% наблюдений верифицирована диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (рис. 4).



Рис. 4. Изменения в молочных железах

У 47,3% пациенток обнаружены сопутствующие заболевания гинекологической сферы, из них: миома матки — в 17,7%, эндометриоз — в 20,5%, дисфункция

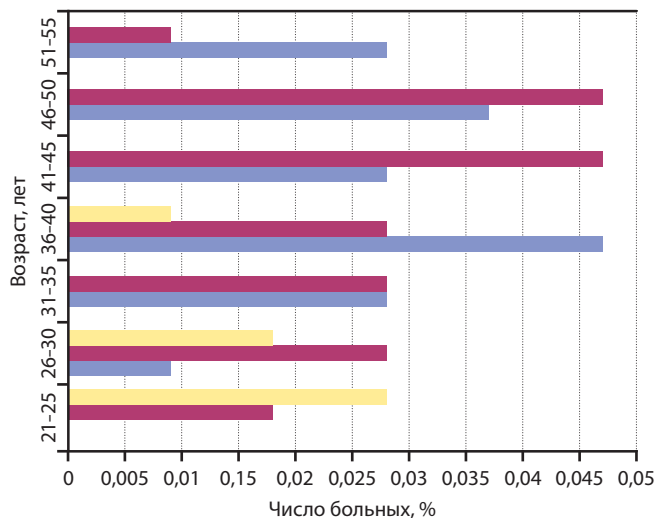


Рис. 5. Сопутствующие заболевания

яичников — в 5,5% случаев в возрастных группах 36–40 и 41–45 лет (рис. 5).

Таким образом, по результатам комплексного обследования обеих молочных желез, включающего анкетирование, заполнение ВАШБ, комплексного обследования органов малого таза, у 47,3% больных были выявлены различные формы диффузных мастопатий с масталгиями разной степени интенсивности и сопутствующими заболеваниями в гинекологической сфере. Для лечения диффузных форм мастопатии был рекомендован препарат прожестожель.

Прожестожель — гель, содержащий натуральный прогестерон в дозе 1 г прогестерона на 100 г геля. Это препарат для местного применения, который наносится на поверхность молочных желез, за исключением ареолы и соска. С помощью аппликатора на кожу каждой молочной железы наносили по 2,5 г геля 1 раз в день. Продолжительность курса лечения составила 4 мес. В течение всего периода лечения каждая пациентка вела дневник, где фиксировала по шкале от 1 до 10 изменения в молочных железах. Через 4 мес было проведено контрольное обследование, включающее заполнение ВАШБ и УЗИ молочных желез с опциями соноэластографии и протоковой эхографии.

Накожные аппликации позволяют повысить концентрацию натурального прогестерона в тканях молочной железы, что приводит к коррекции дисбаланса между эстрогенами и прогестероном на уровне молочной железы. Препарат регулирует фермент 17-ОН-дегидрогеназу, который инактивирует и метаболизирует эстрадиол. За счет воздействия на эпителий и сосудистую сеть прожестожель препятствует повышению проницаемости капилляров и уменьшает интенсивность

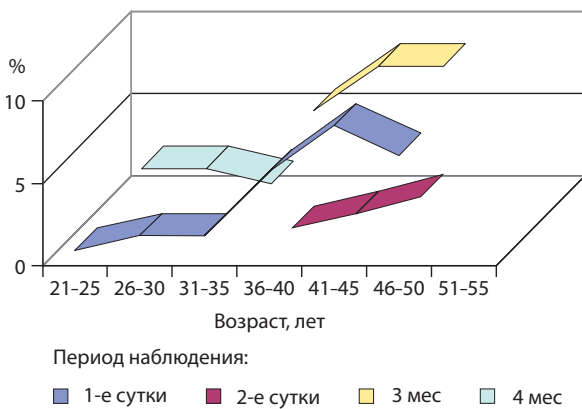


Рис. 6. Эффективность использования прожестожеля при диффузной фиброзной мастопатии в зависимости от возраста пациентки

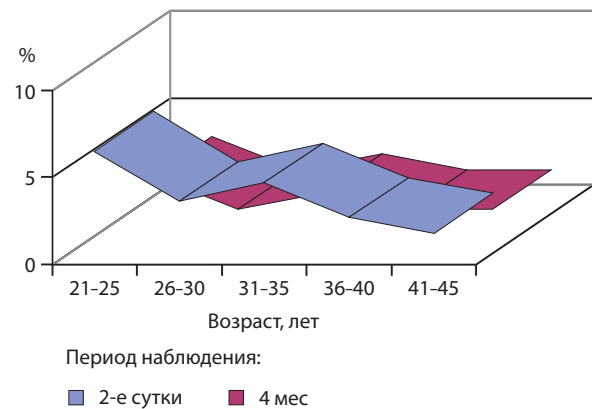


Рис. 8. Эффективность использования прожестожеля при диффузной фиброзной мастопатии с преобладанием железистого компонента

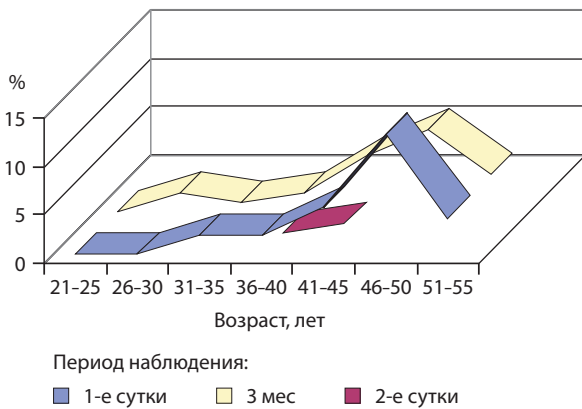


Рис. 7. Эффективность применения прожестожеля при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии в зависимости от времени лечебного воздействия

3 мес у 29,1 % пациенток в возрастных группах 41–45 и 46–50 лет (рис. 7).

При диффузной фиброзной мастопатии с преобладанием железистого компонента после использования аппликаций прожестожеля у 85 % больных положительный эффект достигался на вторые сутки, а через 4 мес у всех пациенток с данной формой мастопатии наблюдался стойкий положительный эффект в виде исчезновения болей в молочных железах, преимущественно в возрастных группах 26–30 и 31–35 лет (рис. 8).

Таким образом, по результатам проведенных исследований доказана эффективность применения препарата прожестожель при различных формах мастопатии. На фоне использования прожестожеля не было отмечено нежелательных побочных эффектов, требующих отмены препарата или изменения режима его применения.

циклического отека соединительнотканной стромы молочных желез. Прожестожель не оказывает влияния на уровень прогестерона в плазме крови.

Результаты лечения показали, что при диффузной фиброзной мастопатии положительный эффект в первые сутки наблюдался у 23,6 % больных, а стабилизация состояния, выражающаяся в уменьшении или исчезновении масталгий, отмечалась через 3 мес у 26,4 % пациенток (рис. 6).

При диффузной фиброзно-кистозной мастопатии положительный эффект в первые сутки применения аппликаций прожестожеля был зарегистрирован у 31 % больных. Наибольшая эффективность использования препарата (13,1 %) была отмечена в возрастной группе 46–50 лет. Стабилизация эффекта наблюдалась через

## Выводы

1. Прожестожель является средством безопасной патогенетической терапии диффузных форм мастопатии.
2. Препарат эффективен при диффузной фиброзно-кистозной мастопатии, а также мастопатии с преобладанием фиброзного компонента в первые сутки после применения у 75 % больных. Стабильный эффект при данных формах мастопатии был достигнут через 3 мес в 90 % случаев.
3. Эффективность использования прожестожеля при диффузной фиброзной мастопатии с преобладанием железистого компонента была наиболее выраженной на вторые сутки у 85 % больных. Через 4 мес в данной группе наблюдался стойкий положительный эффект в виде исчезновения болей в молочных железах и уменьшения плотности измененных тканей.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Швецова О.Б. Доброкачественные заболевания молочных желез: принципы терапии. Гинекология 2000;2(6):201–4.

2. Рожкова Н.И., Сметник В.П., Меских Е.В. Основные направления патогенетической терапии мастопатии. Леч врач 2011;(3).

3. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Лучевая диагностика заболеваний молочной железы. М.: Стром, 2000; с. 62–70.

## Метилирование генов *RASSF1A*, *RARβ2*, *SEMA3B* в эпителиальных опухолях молочной железы, яичников и при полинеоплазии

Т.П. Казубская<sup>1</sup>, В.И. Логинов<sup>2</sup>, Д.С. Ходырев<sup>2</sup>, В.Д. Ермилова<sup>1</sup>,  
Ю.Г. Паяниди<sup>1</sup>, Н.В. Чхиквадзе<sup>1</sup>, В.Ю. Сельчук<sup>1</sup>, Э.А. Брага<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

<sup>2</sup>Государственный научный центр РФ ГосНИИгенетика, Москва

Контакты: Татьяна Павловна Казубская kazubskaya@yahoo.com

Проведено изучение статуса метилирования генов-супрессоров *RASSF1A*, *RARβ2* и *SEMA3B* в образцах рака и гистологически нормальной ткани молочной железы и яичников. Выявлена высокая частота аномального метилирования CpG-островка генов *RASSF1A*, *RARβ2* и *SEMA3B* в опухолях молочной железы — 78% (32/41), 46% (26/56) и 35% (22/65) соответственно, в опухолях яичников — 73% (33/45), 30% (15/50), 50% (25/51). Впервые было установлено, что у 90% пациенток с первично-множественными злокачественными опухолями с поражением молочной железы и яичников имеет место гиперметилирование в CpG-островках, принадлежащих генам *RASSF1A*, *RARβ2*. Показано, что аномальное метилирование промоторной области гена *RASSF1A* можно обнаружить на доклинической стадии развития этих опухолей. Выявлена корреляция частоты метилирования промоторных районов генов *RARβ2*, *SEMA3B* с клинической стадией и степенью анаплазии рака молочной железы и яичников. Анализ метилирования генов в биологических жидкостях предполагает большие возможности использования метилирования ДНК как маркера в клинической практике.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рак яичников, первично-множественный рак, метилирование, гены *RASSF1A*, *RARβ* и *SEMA3B*

### Methylation of the *RASSF1A*, *RARβ2*, and *SEMA3B* genes in epithelial breast and ovarian tumors, and in patients with polyneoplasia

T.P. Kazubskaya<sup>1</sup>, V.I. Loginov<sup>2</sup>, D.S. Khodyrev<sup>2</sup>, V.D. Ermilova<sup>1</sup>,  
Yu.G. Payanidi<sup>1</sup>, N.V. Chkhikvadze<sup>1</sup>, V.Yu. Selchuk<sup>1</sup>, E.A. Braga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

<sup>2</sup>State Research Center, State Research Institute of Genetics, Moscow

The methylation status of the tumor suppressor genes *RASSF1A*, *RARβ2*, and *SEMA3B* was studied in the samples of cancer and its histologically normal tissue of the breast and ovaries. The high rate of abnormal methylation of the CpG islet in the *RASSF1A*, *RARβ2*, and *SEMA3B* genes was found in the tumors of the breast (78% (32/41), 46% (26/56), and 35% (22/65), respectively) and ovaries 73% (33/45), 30% (15/50), and 50% (25/51). Hypermethylation in the CpG islets belonging to the *RASSF1A* and *RARβ2* genes was first ascertained in 90% of the patients with polyneoplasms involving the breast and ovaries. Abnormal methylation of the promoter region of the *RASSF1A* gene was shown to be detectable in preclinical-stage and anaplasia-degree breast and ovarian cancer. There was a correlation of the rate of methylation in the promoter regions of the *RARβ2* and *SEMA3B* genes with clinical-stage and anaplasia-degree breast and ovarian cancer. Analysis of gene methylation in biological fluids provides considerable opportunity to use methylation of DNA as a marker in clinical practice.

**Key words:** breast cancer, ovarian cancer, polyneoplasia, methylation, *RASSF1A*, *RARβ2*, and *SEMA3B* genes

#### Введение

По темпам прироста заболеваемости рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди других злокачественных новообразований. Ежегодная заболеваемость РМЖ в Европе составляет 109,9, а смертность — 38,5 случаев на 100 тыс. женщин в год. Рак яичников (РЯ) — 5-я по частоте причина смерти от злокачественных новообразований среди женщин и наиболее распространенная причина смерти у всех больных с опухолями женских половых органов [1]. В настоящее время реальных тестов для раннего выявления РМЖ и РЯ не существует. Известно, что мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ и РЯ и отвечают за

большинство наследственных форм этих заболеваний. Однако мутации данных генов в популяции встречаются очень редко (1 на 400 индивидов) и еще реже — в спорадических формах этих заболеваний [2, 3]. Пациентки, пораженные РМЖ и РЯ, имеют высокий риск развития второго первичного рака в парном органе и в таких органах, как толстая кишка, эндометрий, щитовидная железа, меланома кожи [4]. Выявление малигнизации молочной железы и яичников на ранней стадии развития заболевания могло бы улучшить выживаемость этих больных. На развитие РМЖ и РЯ оказывают влияние многие факторы, в том числе образ жизни, гормональные, генетические, окружающие факторы среды, и, как теперь известно, их



канцерогенез является многоступенчатым процессом, включающим различные молекулярно-генетические изменения. В настоящее время эпигенетические изменения генов играют важную роль в механизме развития этих заболеваний и рассматриваются как потенциальные маркеры канцерогенеза. Корреляция специфических эпигенетических изменений в опухоли может иметь потенциальные возможности для ранней диагностики РМЖ и РЯ и прогнозирования течения заболевания, так же как и для терапевтической стратегии.

В нормальных клетках метилирование ДНК гена встречается первоначально в его промоторном регионе, который включает CpG-островки. Обозначение CpG применяется для пар цитозин-гуанин, которые последовательно располагаются в одной и той же цепи ДНК, где цитозины предшествуют гуанинам и имеют повышенную чувствительность к метилированию. В норме метилирование CpG-островков регулирует экспрессию генов. Механизм этого процесса заключается в том, что промоторные (регуляторные) регионы генов характеризуются накоплением большого количества CpG-пар, и если они подвергаются метилированию, угнетается транскрипция этого гена [5, 6]. Гены, подвергающиеся метилированию во время ранней фазы туморогенеза, являются потенциальными маркерами ранней диагностики рака. Гены, подвергающиеся метилированию в процессе прогрессии малигнизации, служат потенциальными прогностическими маркерами [5, 6].

**Цель исследования** — комплексный анализ метилирования генов-супрессоров *RASSF1A* (*Ras-association domain family*), *SEMA3B* (*semaphorin 3B*), *RARβ2* (*retinoic acid receptor*) при РМЖ и РЯ, направленный на изучение роли метилирования этих генов в первичных опухолях молочной железы и яичников, а также на поиск и характеристику маркеров заболевания.

### Материалы и методы

Для исследования статуса метилирования генов *RASSF1A*, *RARβ2*, *SEMA3B* использовали образцы пациенток, которые до операции не были подвергнуты лучевой или химиотерапии. Исследовались парные образцы опухолевой и прилежащей гистологически нормальной ткани 56 образцов РМЖ и 50 эпителиальных опухолей яичников. Все случаи классифицировали по TNM в соответствии с требованиями Международного противоракового союза (UICC, 1998). Для отбора образцов с высоким содержанием опухолевых клеток проводился гистологический анализ микросрезов (толщина — 5 мкм) после их окрашивания эозин-гематоксилином, что позволяло получить в исследуемом материале не менее 70% опухолевых клеток. Образцы тканей хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . В качестве контроля использовали лимфоциты периферической крови здоровых ин-

дивидов ( $n = 15$ ). ДНК выделяли из ткани опухоли и из лимфоцитов крови по стандартной методике. Работа была проведена на базе Государственного научного центра РФ ГосНИИгенетика.

**Анализ метилирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и бисульфитной модификации ДНК.** Метилирование генов *RASSF1A*, *RARβ2*, *SEMA3B* изучали с помощью ПЦР, специфичной к метилированному аллелю (метилспецифичная (МСП) ПЦР). Метод МСП основан на бисульфитной конверсии ДНК, которая достигается взаимодействием молекул гидросульфита с цитозином с превращением последнего в урацил. В дальнейшем осуществляется амплификация исследуемого фрагмента ДНК с помощью ПЦР. При этом все остатки урацила и тимина амплифицируются как тимин, и только 5-метилцитозин воспроизводится как цитозин [7].

**Анализ метилирования с использованием метилчувствительных рестрикционных эндонуклеаз (метилчувствительный рестрикционный анализ — МЧРА).** Метод основан на способности метилчувствительных рестриктаз гидролизовать ДНК, не содержащую модифицированных оснований, и оставлять негидролизованную участки, содержащие 5-метилцитозин. ДНК последовательно гидролизовали HpaII (CCGG) HhaI (GCGC), AciI (CCGC), и Bsh1236I (CGCG) и использовали в качестве матрицы для ПЦР. Расщепление ДНК рестриктазами HhaI и HpaII проводили в буфере Y, Bsh1236I — в буфере R, AciI — в буфере NEBuffer № 3. Для амплификации применяли 2,5 мкл гидролизованной ДНК. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР приведены в табл. 1.

### Статистический анализ

Конкордантность методов МСП и МЧРА оценивали статистически методом ранговой корреляции Спирмана. Достоверность коэффициента корреляции Спирмана ( $R_s$ ) проверяли с помощью t-теста Стьюдента:  $t = R_s / \sqrt{((1 - R_s^2) / (N - 2))}$  с числом степеней свободы  $v = N - 2$ , где  $N$  — размер выборки. Соответствие данных МЧРА и секвенирования, значимость повышенной частоты и плотности метилирования в опухолях по сравнению с образцами прилежащей морфологически не измененной ткани оценивали статистически с помощью ранговой корреляции Спирмана и теста Фишера.

### Результаты и обсуждение

Выбор генов *RASSF1A*, *RARβ2*, *SEMA3B* для изучения метилирования обусловлен тем, что на коротком плече хромосомы 3 (3p21.31) выявлены критичные районы, характеризующиеся высокой плотностью

**Таблица 1.** Параметры маркеров, использованных при анализе метилирования промоторного района генов *RASSF1A*, *RARβ2*, *SEMA3B* методом МЧРА

Маркер	Структура праймеров	T <sub>отж</sub> /Mg, mM <sup>§</sup>	Продукт ПЦР, п.н.
K1*	TGCCCTCTGGACTGGAACCT CCTGAGCCCAGCCCAAGTC	64 °C 1,5	445
K2**	AGAGTTTGATGGAGTTGGGT CATTCGGTTTGGGTCAATCC	62 °C 1,5	229
RASSF1A <sup>†</sup>	GTAAGCTGGCCTCCAGAAACACGG GCAGCTCAATGAGCTCAGGCTCCCC	65 °C 2,5 <sup>#</sup>	357
RASSF1A-int <sup>⊙</sup>	GGGGTGGGGTGTGAGGAGGGGACGAA GGCGCGCGGAAGGAGCTGAGGAGA	64 °C 1,5	150
RAR-F1-RAR-R1	F:ATTTGAAGGTTAGCAGCCCCG	56 °C	680
	R:CATTCGGTTTGGGTCAATCC		
Rar-m-F-Rar-m-R	F:AAGTGAGTTGTTTAGAGGTAGGAGGG	63 °C	280
	R:CCTATAATTAATCCAAATAATCATTTACC		
SEMA3B	TTGAGATATTGGAGTCCACGGGTG CAGTGTGGCCTGGAAGACCTC	56 °C 1,5	450
SEMA3B-int	CCTTTCCTGCTGAGCCCCTGGAG ACCGCCCGCCGTGCCGTAAAGT	64 °C 1,5	242

**Примечание.** \*K1 — контроль полноты гидролиза ДНК, фрагмент гена β-3А-адаптина (ID Gen Bank AF247736.2, [22]); \*\*K2 — контроль сохранности ДНК, фрагмент экзона 1 гена *RARβ2* [8]; <sup>†</sup>RASSF1A — фрагмент гена *RASSF1A*, использованный в МЧРА и при поиске HD; <sup>⊙</sup>RASSF1A-int — фрагмент гена *RASSF1A*, использованный при поиске HD; <sup>§</sup>состав буфера (кроме \*): 60 мМ Трис-НСl, рН 8.5, 10 мМ 2-меркаптоэтанол, 25 мМ КCl, 0,1% Тритон X-100, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>; <sup>#</sup>состав буфера: 67 мМ Трис-НСl, рН 8.8; 16,7 мМ (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 0,01% твин-20 [8].

и содержащие группы генов, обладающих способностью подавлять рост опухолевых клеток человека [5]. Изучение метилирования ДНК в опухолях молочной железы и яичников проводилось с использованием комбинации методов (бисульфитное секвенирование, МЧРА и МСП-ПЦР), что позволило не только более полно определить долю образцов, в которых эти гены были метилированы, но и оценить плотность метилирования CpG-островка в каждом образце.

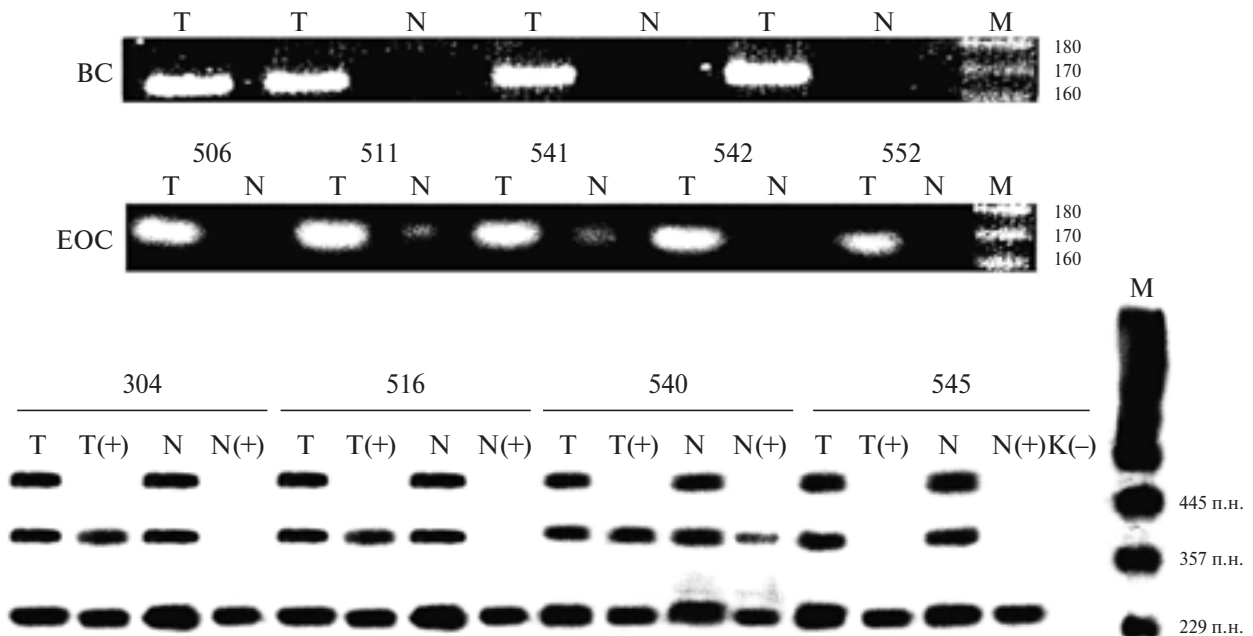
Следует отметить, что клиническая информация для всех анализируемых групп больных не была известна до окончания изучения, которое показало, что из 59 изученных образцов РМЖ 12 принадлежали пациенткам с первично-множественными злокачественными опухолями (ПМЗО), а из 50 образцов РЯ — 5 были с ПМЗО, одной из которых являлся РЯ.

Исследован статус метилирования 18 CpG-пар в локусе гена *RASSF1A*. Данные по метилированию этого гена в 4 опухолях молочной железы и 5 опухолях яичников представлены на рис. 1, где видно, что уровень метилирования гена *RASSF1A* в эпителиальных структурах РМЖ и РЯ выше, чем в гистологически нормальном эпителии тех же пациенток.

Частоты метилирования гена *RASSF1A* в опухолях и нормальной ткани достоверно отличались ( $p \leq 0,005$ ).

Плотность метилирования CpG-пар была менее выражена, и согласно МЧРА достоверность различий по Фишеру при РМЖ составила  $1,6 \times 10^{-5}$ , а при РЯ — 0,22 (табл. 2). Метилирования промоторного района гена *RASSF1A* в ДНК крови 15 здоровых доноров не выявлено. В табл. 2 представлены данные метилирования гена *RASSF1A*. Согласно МЧРА плотность метилирования CpG-пар достигает 63% (361/576) в опухоли молочной железы и 40% (43/108) — в гистологически нормальной ткани.

Для всех исследованных опухолей установлена достоверная положительная корреляция полученных результатов методами МСП и МЧРА. Частота метилирования в опухоли молочной железы методом МЧРА была определена в 78% (32/41), методом МСП — в 64% (18/28) случаев против 62% (28/45) [9]. Частота метилирования в РЯ, установленная методами МЧРА и МСП, составила 73% (33/45) и 59% (17/29) соответственно, что почти в 1,5 раза превышает известное значение в литературе (40%) [10]. Полученные данные по частоте метилирования промоторного региона гена *RASSF1A* оказались близкими к наибольшим, имеющимся в литературе значениям. Однако следует отметить, что наблюдаемые различия гена *RASSF1A* могут быть связаны как с чувствительностью метода,



**Рис. 1.** Результат анализа метилирования промоторной области гена *RASSF1A* с применением метода МСП-ПЦР в образцах РМЖ и РЯ. Электрофоретическое разделение в 10% полиакриламидном геле продуктов МСП-ПЦР, полученных для образцов ДНК. ПЦР проводили на ДНК, конвертированной бисульфитом. Исследован фрагмент 168 п.н. гена *RASSF1A*. М — маркер длин фрагментов с шагом 10 п.н. (10 bp DNA ladder). Контроль полноты рестрикции — фрагмент 445 п.н., контроль целостности ДНК — фрагмент 229 п.н., анализируемый фрагмент гена *RASSF1A* — 357 п.н. К (-) — отрицательный контроль (в отсутствие ДНК). М — маркер длин фрагментов с шагом 100 п.н. (100 bp DNA ladder). Т — опухоль, N — норма

так и с этнографическими особенностями исследуемых популяций.

Примечательным является то, что нами впервые была обнаружена значительная корреляция между метилированием гена *RASSF1A* и пациентками с ПМЗО. Метилирование промоторной области гена

*RASSF1A* зарегистрировано у 90% (12/11) больных с ПМЗО, причем у 6 из них наблюдался билатеральный РМЖ, а у 5 — одной из первичных опухолей был РМЖ. Пациентка, у которой метилирование этого участка ДНК выявлено не было, имела 3 первичных опухоли (рак эндометрия в 40 лет, рак слепой кишки

**Таблица 2.** Частота и плотность метилирования промоторного района гена *RASSF1A* в РМЖ, РЯ и гистологически нормальной ткани по данным МСП и МЧРА\*

Вид рака	МСП Частота метилирования**	МЧРА		
		Частота метилирования**	Плотность метилирования***	Уровень метилирования, %****
<b>РМЖ:</b>				
<i>p</i>	$6,39 \times 10^{-7}$	0,0051	$1,6 \times 10^{-5}$	
T	18/28; 64%	32/41; 78%	361/576; 63%	49
N	0/28; 0%	6/17; 35%	43/108; 40%	14
<b>РЯ:</b>				
<i>p</i>	$2,16 \times 10^{-6}$	$4,14 \times 10^{-6}$	0,2249	
T	17/29; 59%	33/45; 73%	346/594; 58%	42
N	1/29; 3%	2/19; 11%	17/36; 47%	5,2

**Примечание.** \*Расчитано на основании данных МЧРА и МСП (59 образцов РМЖ и 50 — РЯ). \*\*Частота метилирования — доля образцов, в которых выявлено метилирование. \*\*\*Плотность метилирования — доля метилированных CpG-пар группы. За 100% принято произведение CpG на число образцов, в которых обнаружено метилирование. \*\*\*\*Уровень метилирования рассчитывали как произведение частоты метилирования на его плотность. Достоверность (*p*) рассчитана с помощью теста Фишера.

№ образца	Бисульфитное секвенирование															МЧРА			
																HpaII	AciI	BshI236I	
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	1, 11, 15	4, 14	5, 6			
380t	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
385t	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
518t	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
364t	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
541t	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
322t	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
363t	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
506t	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
543t	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
380n	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
518n	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
541n	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
585n	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

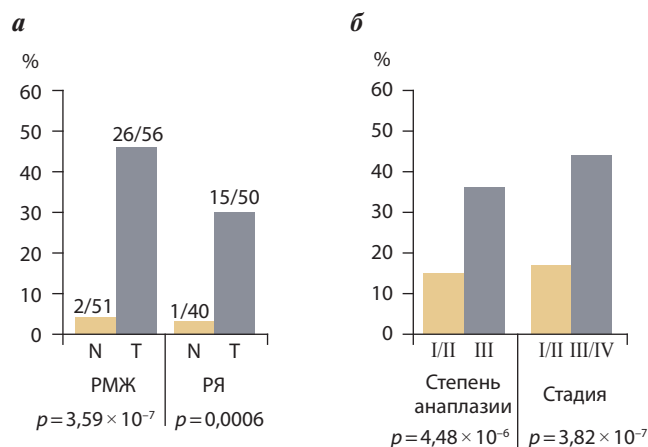
**Рис. 2.** Данные бисульфитного секвенирования и МЧРА при анализе метилирования CpG-островка промоторной области гена *RARβ2*. Черный прямоугольник — метилирование установлено, белый прямоугольник — метилирование не выявлено. Сверху позиции CpG-динуклеотидов; CpG-динуклеотиды 4, 5, 6, 11, 14 и 15, исследованные двумя методами, отмечены белым шрифтом на сером фоне; с левого края приведены номера образцов РЯ

в 49 лет и РМЖ в 50 лет.) Анализ ее родословной позволил идентифицировать синдром наследственного неполипозного колоректального рака (ННКРР) или Линча-2. Метилирование гена *RASSF1A* также обнаружено в 90% (4/5) имеющихся образцов больных с ПМЗО, у которых одной из первичных опухолей был РЯ. Кроме того, у исследуемых пациенток, помимо высокой частоты метилирования в малигнизированном эпителии, аналогичное эпигенетическое изменение имело место в гистологически нормальной, прилежащей к опухоли ткани как молочных желез, так и яичников. Установлены четкие различия в уровнях метилирования этого участка ДНК в опухолевой и прилежащей нормальной ткани: 49% против 14% и 42% против 5% — при РМЖ и РЯ соответственно. При этом метилирование гена *RASSF1A* в нормальной ткани молочной железы выявлялось в 10% случаев, в то время как при изучении метилирования этого гена в ДНК крови 15 здоровых пациенток было показано полное его отсутствие (0/15), что позволяет считать метилирование данного гена ранним молекулярным маркером злокачественной трансформации РМЖ и РЯ. Полученные данные согласуются с результатами работ, в которых было установлено, что характерное для опухоли метилирование ДНК обнаруживается также в морфологически нормальной, смежной с опухолью ткани, находящейся на определенном расстоянии от очага и не представляющей опухолевое микроокружение. Все это указывает на то, что характерные для опухоли эпигенетические изменения возникают раньше, чем структурные изменения ДНК [11–14].

Определение статуса метилирования промоторной области гена *RARβ* проводилось на тех же образцах

опухолей больных РМЖ и РЯ. Результаты анализа метилирования 9 образцов ДНК опухолей яичников и 4 — ДНК гистологически нормальной ткани яичников представлены на рис. 2. При сопоставлении этих данных отмечается схожесть результатов, полученных двумя независимыми методами. Методом бисульфитного секвенирования метилирование промоторной области гена *RARβ2* выявлено в 5, а методом МЧРА — в 4 из 9 образцов РЯ.

Проведенный анализ впервые показал, что частота метилирования промоторного района гена *RARβ2* со-



**Рис. 3.** Показатели уровня метилирования промоторной области гена *RARβ2* в ДНК РМЖ и РЯ: а — частота метилирования промоторного CpG-островка гена *RARβ2* в образцах ДНК первичных опухолей РМЖ и РЯ по сравнению с таковой в образцах ДНК гистологически нормальной ткани тех же пациенток; б — корреляция уровня метилирования (с учетом плотности метилирования CpG-островка) гена *RARβ2* со степенью анаплазии опухоли (I/II против III, 1-я пара столбиков) и клинической стадией РМЖ (I/II против III/IV, 2-я пара столбиков). Достоверность рассчитана с помощью теста Фишера ( $p \leq 0,005$ )

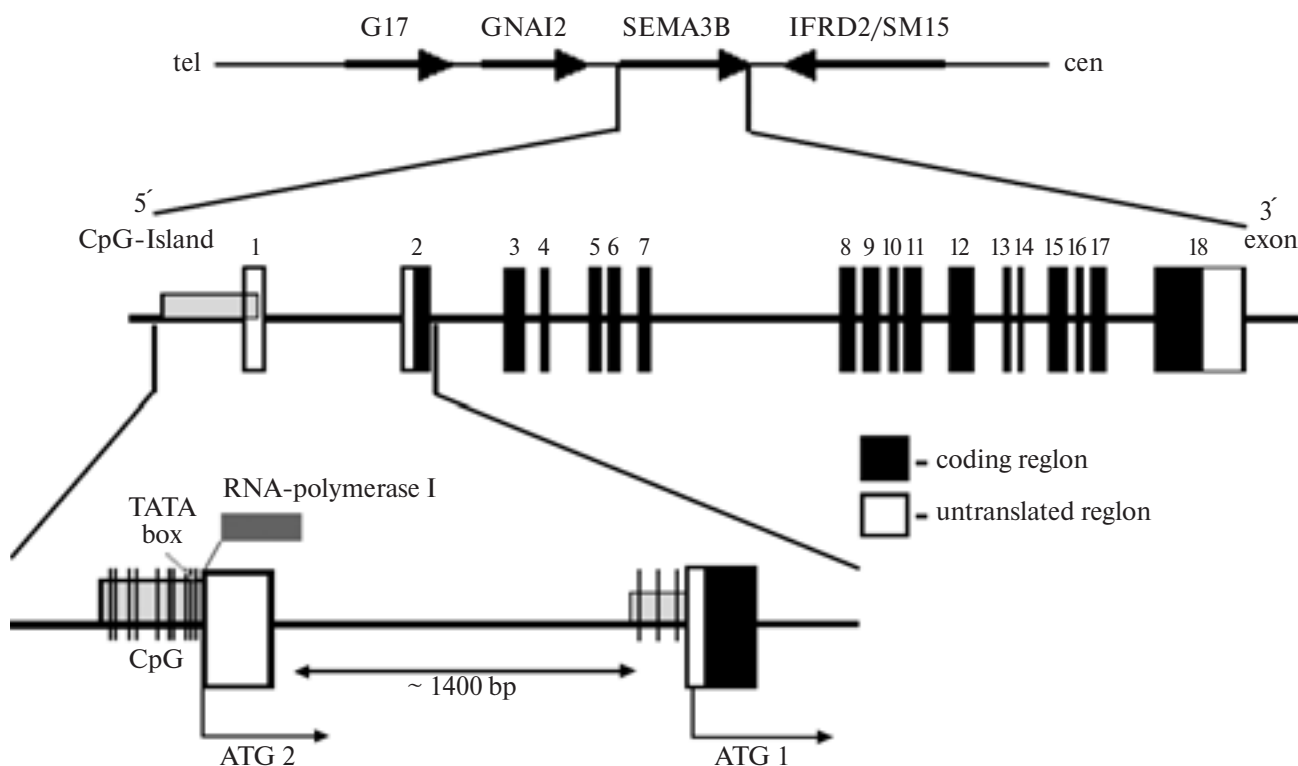


Рис. 4. Расположение и структурная организация гена *SEMA3B*. Показаны 2 CpG-островка: проксимальный — в области интрона между не-транслируемым экзоном-1 и транслируемым экзоном-2 (перед *ATG1* [15]) и дистальный — в промоторной области гена (перед *ATG2* — по базе данных NCBI, версия 36)

ставляет 46% (26/56) при РМЖ и 30% (15/50) — при РЯ. Частота метилирования при РМЖ достигает 46% (26/56) и сопоставима с данными литературы (41%) [10].

У пациенток с полинеоплазиями метилирование этого гена выявлено в 67% (8/12) образцов ПМЗО с поражением молочной железы и в 90% (4/5) — с поражением яичника. Метилирования гена *RARβ2* в образцах РМЖ 4 больных билатеральным РМЖ и 1 пациентки с синдромом Линча-2 не обнаружено. Показатели уровня метилирования промоторной области гена *RARβ2* в ДНК РМЖ и РЯ представлены на рис. 3.

На рис. 3а видно, что частота метилирования в ДНК опухолей молочной железы и яичников достоверно выше соответствующих величин, полученных для ДНК из морфологически нормальной ткани этих органов от тех же больных ( $p \leq 0,001$ ). Наличие метилирования промоторной области гена *RARβ2* в некоторых образцах ДНК гистологически нормальной ткани молочной железы и яичников пациенток, выявляемое с частотой до 3–4%, означает, что эта модификация может происходить в начале онкогенеза и предшествовать структурным изменениям в ДНК тканей больных. В ДНК из лимфоцитов крови 15 здоровых доноров с использованием 3 метилчувствительных рестриктаз не зафиксировано ни одного случая метилирования CpG-островка промоторной области гена *RARβ2*.

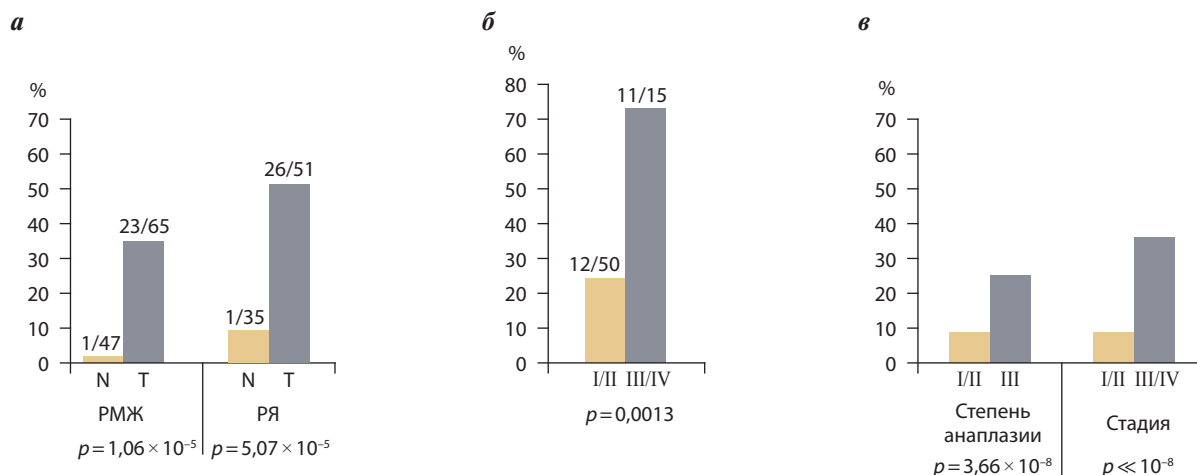
Исследование корреляции частоты метилирования промоторной области гена *RARβ2* с прогрессией РМЖ позволило установить, что частота метилирования этого гена увеличивалась как при более высокой степени анаплазии, так и при прогрессии опухоли (см. рис. 3б). Таким образом, уровень метилирования (с учетом плотности метилирования CpG-островка) гена *RARβ2* достоверно коррелирует с прогрессией РМЖ.

Для определения частоты метилирования промоторной области гена *SEMA3B* применялись те же образцы опухолей больных РМЖ и РЯ. Исследование продемонстрировало, что дистальный CpG-островок, расположенный в промоторной области гена *SEMA3B* перед *ATG2* (рис. 4), характеризуется высокой плотностью CpG-динуклеотидов.

Проведенный анализ показал, что согласно данным МЧРА метилирование гена *SEMA3B* выявляется в  $\geq 35\%$  образцов ДНК РМЖ и в 50% — РЯ. У пациенток с первично-множественным раком метилирование гена *SEMA3B* обнаружено в 33% (4/12) образцов РМЖ (причем в 2 из этих образцов имела место делеция) и в 60% (3/5) — РЯ (в 1 из образцов выявлена делеция), что свидетельствует о наличии аномального метилирования этого гена при ПМЗО с поражением тканей молочной железы и яичников.

В ходе изучения метилирования гена *SEMA3B* (с учетом плотности метилирования) в зависимости от





**Рис. 5.** Метилирование гена *SEMA3B*: а — частота метилирования дистального промоторного CpG-островка гена *SEMA3B* в образцах ДНК первичных опухолей РМЖ и РЯ в гистологически нормальной ткани; б — корреляция частоты метилирования гена *SEMA3B* с клинической стадией РМЖ; в — корреляция плотности метилирования промоторного CpG-островка гена *SEMA3B* со степенью анаплазии и клинической стадией РМЖ. Достоверность рассчитана с помощью теста Фишера

клинической стадии и степени злокачественности указанных опухолей отмечена достоверная корреляция частоты метилирования с прогрессией РМЖ ( $p \leq 0,03$ ) и степени метилирования (с учетом плотности) с прогрессией РМЖ ( $p \leq 10^{-7}$ ) и РЯ ( $p \leq 0,02$ ) (рис. 5).

Кроме того, установлено, что промоторная область гена *SEMA3B* достоверно чаще метилирована в ДНК опухоли, чем в ДНК соответствующей гистологически нормальной ткани той же пациентки ( $p \leq 10^{-4}$  по Фишеру) (см. рис. 5а), тогда как в ДНК из лимфоцитов крови 15 здоровых доноров не выявлено ни одного случая метилирования этого участка ДНК. Полученные данные указывают на функциональное значение и специфичность метилирования промоторной области гена *SEMA3B* в онкогенезе этих опухолей.

Данные по метилированию гена *SEMA3B* ранее были получены только для рака одной локализации — легкого, причем для более проксимального CpG-островка [15]. В работе впервые выявлено метилирование не исследованного ранее дистального промоторного CpG-островка гена *SEMA3B* в опухолях молочной железы и яичников.

### Заключение

При изучении статуса метилирования генов *RASSF1A*, *RARβ2* и *SEMA3B* было установлено, что эпигенетическое изменение этих генов может являться одним из последовательных молекулярных изменений при РМЖ и РЯ, а метилирование *RASSF1A* и *RARβ2* коррелирует с тенденцией к развитию ПМЗО в молочной железе и яичниках. Возможно, изменение метилирования в ДНК представляет одну из самых значимых причин появления молекулярных изменений у пациенток на пути к развитию ПМЗО. Выявленные особенности эпигенетических изменений *RASSF1A*, *RARβ2* и *SEMA3B* могут быть использованы как в целях ранней диагностики РМЖ (метилирование гена *RASSF1A*), так и в качестве новых прогностических тестов (метилирование генов *SEMA3B* и *RARβ2*), и позволят выделить группы риска больных по развитию РМЖ и РЯ — как солитарных, так и ПМЗО.

Анализ метилирования генов в биологических жидкостях предполагает большие возможности применения метилирования ДНК как маркера в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2009.
2. Pharoah P.D., Antoniou A., Bobrow M. et al. Polygenic 48 susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nat Genet* 2002;31:33–6.
3. Narod S.A., Foulkes W.D. *BRCA1* and *BRCA2*: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer* 2004;(9):665–76.
4. Galper S., Gelman R., Recht A. et al. Second non-breast malignancies after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:406–14.
5. Dammann R., Li C., Yoon J.H. et al. Epigenetic inactivation of a RAS association domain family protein from the lung tumour suppressor locus 3p21.3. *Nat Genet* 2000; 25:315–9.
6. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб., 2007.
7. Clark S.J., Harrison J., Paul C.L., Frommer M. High sensitivity mapping of methylated cytosines. *Nucl Acids Res* 1994;22:2990–7.
8. Ivanova T., Petrenko A., Gritsko T. et al. Methylation and silencing of the retinoic acid receptor-β2 gene in cervical cancer. *BMC Cancer* 2002;2:4–11.

9. Dreijerink K., Braga E., Kuzmin I. et al. The candidate tumor suppressor gene, *RASSF1A*, from human chromosome 3p21.3 is involved in kidney tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:7504–9.
10. Dammann R., Schagdarsurengin U., Seidel C. et al. The tumor suppressor *RASSF1A* in human carcinogenesis: an update. *Histol Histopathol* 2005; 20(2):645–66.
11. Lerman M.I., Minna J.D. The 630-kb lung cancer homozygous deletion region on human chromosome 3p21.3: identification and evaluation of the resident candidate tumor suppressor genes. *Cancer Res* 2000;60(21):6116–33.
12. Логинов В.И., Малюкова А.В., Серегин Ю.А. и др. Уровень метилирования гена *RASSF1A* в эпителиальных опухолях почки, молочной железы и яичников. *Мол биол* 2004; 38:654–67.
13. Брага Э.А., Киселев Л.Л., Забаровский Е.Р. От идентификации геномных полиморфизмов к диагностическим и прогностическим маркерам эпителиальных опухолей человека. *Мол биол* 2004;38:179–90.
14. Angeloni D. Molecular analysis of deletions in human chromosome 3p21 and the role of resident cancer genes in disease. *Brief Funct Genom Proteom* 2007;6(1):19–39.
15. Tomizawa Y., Kohno T., Kondo H., Otsuka A. et al. Clinicopathological significance of epigenetic inactivation of *RASSF1A* at 3p21.3 in stage I lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2362–8.

### Морфологическая оценка эффективности рентгеноэндоваскулярных вмешательств при раке шейки матки

**А.В. Важенин, Н.А. Шаназаров, Ф.Х. Налгиева**

ГОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия;

ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия;

ГККП Онкологический диспансер, Астана, Республика Казахстан

**Контакты:** Насрулла Абдуллаевич Шаназаров nasrulla@inbox.ru

Представлены результаты анализа степени лечебного патоморфоза после проведенных рентгеноэндоваскулярных вмешательств у больных раком шейки матки (РШМ). Выявлены более выраженные изменения после химиоэмболизации с незначительным (на 10%) преобладанием патоморфоза III степени за счет снижения показателя патоморфоза II степени. Индекс эффекта свидетельствует о большей эффективности терапии с применением химиоэмболизации по сравнению с таковой при использовании эмболизации. В основе морфологических изменений, происходящих в ткани плоскоклеточного РШМ после выполнения рентгеноэндоваскулярных вмешательств, лежит нарушение кровообращения с последующей деструкцией паренхимы опухоли. Изменения опухолевых клеток имеют качественно однотипный характер и выражаются в дистрофии с последующим некролизом и некрозом опухолевой ткани различной степени распространенности.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лечебный патоморфоз, рентгеноэндоваскулярные вмешательства

#### Morphological evaluation of rentgenendovaskular interventions for cervical cancer

*A.V. Vazhenin, N.A. Shanazarov, F.H. Nalgieva*

*Chelyabinsk State Medical Academy;*

*Tyumen State Medical Academy;*

*GKKP Oncology Center, Astana, Kazakhstan*

The paper presents the results of an analysis of therapeutic pathomorphosis after rentgenoendovaskular interventions in patients with cervical cancer. Found more significant changes after chemoembolization with low (10%) 3rd class pathomorphosis dominated by downward 2nd degree. Index of effect indicates more effective therapy with chemoembolization than embolization. The morphological changes in cervical tissue squamous cell cancer after rentgenoendovaskular treatment are followed by circulatory parenchyma tumor destruction. Changes of tumor cells are qualitatively consistent character and were based in nekrobiosis dystrophy with subsequent necrosis of tumor tissue, and varying degrees of popularity.

**Key words:** cervical cancer, therapeutic pathomorphosis, rentgenendovaskular interventions

#### Введение

В настоящее время интервенционная радиология как дисциплина входит в число важнейших показателей, отражающих уровень развития медицины, как в отдельном крупном лечебном учреждении, так и в стране в целом [1]. В онкологической практике рентгенохирургические вмешательства используют не только в сочетании с хирургическими, лучевыми и химиотерапевтическими методами, но и в качестве самостоятельного вмешательства. Такого рода вмешательства чаще всего применяются с целью паллиативного или симптоматического лечения.

В последние десятилетия рентгеноэндоваскулярная окклюзия или эмболизация артериального русла получила широкое распространение в лечении различных заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, для остановки кровотечений, коррекции нару-

шений функции органов. Эмболизация артериального сосуда, питающего пораженный злокачественной опухолью орган, приводит к некрозу опухоли и замедлению ее роста [2–6].

Несмотря на значительное увеличение эффективности лечения некоторых онкологических заболеваний за счет применения рентгеноэндоваскулярных вмешательств (РЭВВ), возможности последних нередко ограничиваются множественным характером кровоснабжения опухоли, ее гиповаскулярностью, химиорезистентностью и т. д. Для нивелирования этих отрицательных моментов и усиления эффективности чрезартериального воздействия на опухоль разрабатываются методы взаимного усиления эффективности РЭВВ и модифицирующих физико-химических воздействий [7]. Однако накопленный материал об эффективности рентгеноэндоваскулярной эмболизации

(РЭЭ) в онкогинекологической практике еще невелик, поэтому клиническая ценность метода продолжает изучаться.

Публикаций, посвященных чрескатетерной остановке кровотечения из опухоли матки, немного. Имеются лишь отдельные сообщения, в которых описано использование эмболизации внутренних подвздошных артерий (ВПА) для остановки кровотечений и уменьшения болевого синдрома при опухолях женских половых органов [8]. Из-за невозможности идентифицировать кровоточащий сосуд и большого числа коллатералей необходимо окклюзировать все артерии, кровоснабжающие опухоль. По этой же причине целесообразно выполнять двустороннюю окклюзию висцеральных ветвей ВПА. Односторонняя окклюзия ВПА не приводит к остановке кровотечения из-за обильной сосудистой сети и последующего развития коллатералей [9]. В целом после чрескатетерного гемостаза кровотечение останавливается у 75–100% больных [10, 11]. Рецидив геморрагии наблюдается в 10–30% случаев и зависит от скорости прогрессирования опухоли.

Таким образом, некоторые авторы считают РЭВВ эффективным методом остановки кровотечений у больных местно-распространенным раком матки. Сочетание лечения с регионарной химиоэмболизацией ВПА способствует повышению эффективности лучевой терапии больных раком шейки матки (РШМ) [12, 13]. Уменьшение размеров опухоли в ближайшие 1–3 мес авторы объясняют ишемическим некрозом новообразования, а также усилением иммунного ответа организма [14, 15]. Другие исследователи придерживаются мнения, что эмболизация ВПА не дает заметного противоракового эффекта и является лишь средством остановки кровотечения [16].

Тем не менее имеющиеся сегодня данные литературы свидетельствуют о несомненной пользе мало-травматичного метода РЭЭ внутренних подвздошных и маточных артерий в составе комплексного и комбинированного лечения, а также самостоятельного симптоматического и паллиативного метода в лечении злокачественных опухолей матки. Дальнейшее развитие метода РЭЭ в онкологии, по общему мнению, должно идти по пути усовершенствования техники избирательной катетеризации опухолевых сосудов, создания оптимальной дисперсности масляной эмульсии химиопрепаратов для ее лучшего проникновения в опухоль, а также разработки способов оптимального сочетания чрезартериального, интерстициального, лучевого и гипертермического воздействия на опухоль [17].

### Материалы и методы

В основу работы положены результаты клинко-лабораторного исследования и комбинированного

лечения 69 больных РШМ, осложненного хроническим кровотечением. Все исследования проводились после одобрения Локальным этическим комитетом при непосредственном согласии пациенток. Больным РШМ, включенным в настоящее исследование, предварительно была проведена консервативная гемостатическая терапия, при неэффективности которой назначались РЭВВ. В 1-ю группу вошли 35 пациенток, которым была выполнена РЭЭ, во 2-ю — 34 больные, получившие рентгеноэндовазальную химиоэмболизацию (РЭХЭ).

Ангиографические исследования и эмболизацию маточных артерий проводили в рентгенооперационной, оснащенной ангиографическими установками Triplex Angiomatic и Multistar T.O.P+ (Siemens). Предпочтение отдавали вмешательствам в режиме дигитальной субтракции, которые позволяют наиболее полно исследовать сосуды, питающие опухоль.

**РЭЭ.** По общепринятой методике Сельдингера осуществляли пункцию и катетеризацию правой и левой общих бедренных артерий. Под рентгеноскопическим контролем катетер Cobra 5F устанавливали в проксимальный отдел ВПА с одной из сторон и выполняли ангиографию с последовательным введением по ходу операции 20 мл 60–76% урографина или ультрависта-300 (до 40–80 мл) для оценки анатомических особенностей внутренних подвздошных сосудов, кровоснабжения матки и степени васкуляризации опухоли. С помощью проводника со слегка изогнутым кончиком катетер устанавливали в маточной артерии. Выполняли эмболизацию металлическими спиралями и гемостатической губкой до достижения прекращения кровотока по дистальному отделу маточной артерии. При необходимости аналогичную манипуляцию осуществляли с контралатеральной стороны.

**РЭХЭ.** Под местной анестезией (Sol. Novocaini 0,5% — 20 мл) проводили последовательную пункцию левой и/или правой бедренных артерий с установкой интрадусеров 6F. При двусторонней РЭХЭ маточных артерий вначале катетер селективно устанавливали в левую маточную артерию. Выполняли серию снимков. Определяли наличие обильно кровоснабженного объемного образования с накоплением коллатералей в виде озер и лужиц. Осуществляли химиоэмболизацию доксорубицином — 40 мг на йодолиполе, затем дополнительно — спиралью Гиантурко и гемостатической губкой. Контроль — полная окклюзия с задержкой химиопрепарата. После этого в правой маточной артерии проводили ту же манипуляцию. Контроль — полная окклюзия левой и правой маточных артерий. Катетеры удаляли. Устанавливали асептическую давящую повязку. Вводили рентгеноконтрастное вещество — урографин (76% — 40 мл).

При контрольной артериографии, как при РЭЭ, так и при РЭХЭ, определялся обрыв законтрастиро-

ванного ствола маточной артерии, свидетельствующий об эффективности эндоваскулярного вмешательства и полном прекращении кровотока в патологических сосудах. По завершении эмболизации катетер удаляли и осуществляли гемостаз прижатием места пункции с последующим наложением стерильной давящей повязки, которую удаляли через 10–12 ч. В послеоперационном периоде соблюдался постельный режим, назначали антибактериальные и обезболивающие препараты.

**Оценка морфологических изменений** в тканях опухоли проводилась путем сравнения гистологических препаратов до и после выполнения РЭЭВ. Материалом для светооптических морфологических исследований служил биопсийный материал, полученный во время обследования больных. Кусочки опухолевой ткани фиксировали в 10% растворе формалина на фосфатном буфере и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Гистологические препараты изучали под светооптическим микроскопом МБИ-6, Leica. Определяли качественные изменения клеток и стромы опухоли.

Для оценки степени терапевтического патоморфоза РШМ применяли гистологические препараты толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином и по методу ВанГизона, изменения оценивались в 10 полях зрения большого увеличения микроскопа ( $\times 40$ ) как в структурах опухоли, так и в прилежащих неопухолевых тканях шейки матки. Была проведена оценка выраженности дистрофических и некробиотических изменений опухолевых клеток, развития элементов соединительной ткани, плотности воспалительной инфильтрации и микроциркуляторного русла согласно критериям патоморфоза опухоли по классификации Е.Ф. Лушников (1977). Помимо оценки степени лечебного патоморфоза, мы провели расчет индекса эффекта (ИЭ), под которым подразумевается отношение индуцированных терапией изменений (опыт) к спонтанным (контроль) изменениям (Е.Ф. Лушников, 1977):

$$\text{ИЭ} = \frac{\text{Количественный показатель после терапии}}{\text{Количественный показатель до терапии}}$$

## Результаты

До поступления в стационар специфического противоопухолевого и гемостатического лечения больные не получали. Клинико-инструментальное исследование позволило выявить у 100% пациенток опухоли с неровными границами и нечеткими контурами. С помощью инструментальных методов исследования нами был определен объем опухоли у каждой обследованной пациентки. При этом средние объемы опухоли по группам составили  $175,31 \pm 5,65$  и  $171,09 \pm 6,90$  см<sup>3</sup> соответственно ( $p > 0,05$ ). У большинства больных

средний объем опухоли находился в диапазоне от 150 до 200 см<sup>3</sup>: 29 (82,9%) и 23 (67,6%) пациентки в 1-й и 2-й группах соответственно. У большинства обследованных опухоль распространялась на верхнюю треть влагалища — 48,5% ( $n = 17$ ) больных 1-й группы и 38,2% ( $n = 13$ ) — 2-й. При этом определить локализацию исходящей опухоли у большинства пациенток 1-й и 2-й групп не представлялось возможным (62,9 и 58,9% соответственно).

На следующем этапе нами было проведено морфологическое исследование РШМ. У всех обследованных по гистологическому строению был выявлен плоскоклеточный РШМ, при этом у 57,1% ( $n = 20$ ) больных 1-й группы и у 52,9% ( $n = 18$ ) — 2-й определен неороговевающий вид рака, а у 42,9% ( $n = 15$ ) и 47,1% ( $n = 16$ ) соответственно — ороговевающий. По степени дифференцировки опухоли были представлены следующим образом: низкодифференцированный рак — 34,3 ( $n = 12$ ) и 44,1% ( $n = 15$ ) случаев, умереннодифференцированный — 17,1 ( $n = 6$ ) и 20,6% ( $n = 7$ ) и высокодифференцированный РШМ — 48,6 ( $n = 17$ ) и 35,3% ( $n = 12$ ) наблюдений в 1-й и 2-й группах соответственно.

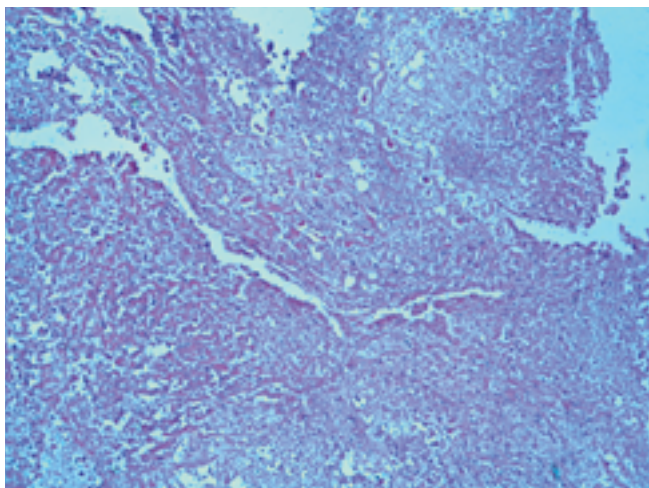
Оценка влияния РЭВВ на ткани плоскоклеточного РШМ была проведена на основе анализа морфологических данных биопсии, выполненной 10 пациенткам каждой группы. Продолжительность постэмболизационного периода составила от 48 до 96 ч. В качестве контроля мы использовали данные морфологического анализа тех же больных до осуществления РЭВВ.

В изученных гистологических препаратах плоскоклеточного РШМ, полученных до проведения РЭВВ, в пластах опухоли было выявлено большое количество мелких и крупных кровеносных сосудов, заполненных кровью.

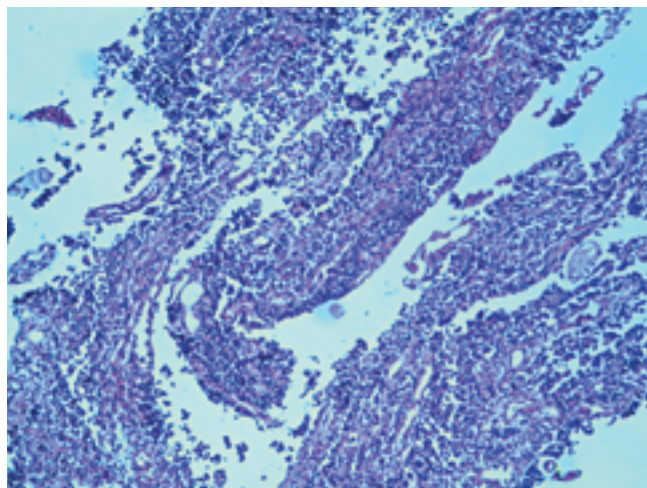
После осуществления эмболизации в большинстве случаев в опухолях обнаруживались очаги кровоизлияний и некроза различной протяженности, более выраженные при плоскоклеточном неороговевающем раке по сравнению с плоскоклеточным ороговевающим ( $p > 0,05$ ).

Для плоскоклеточного неороговевающего рака было характерно наличие зон ангиоматоза и обширных очагов кровоизлияний. В ткани опухоли наблюдалось резкое расширение просвета паренхиматозных сосудов, а за пределами опухоли — очаговые интерстициальные плазморрагии. В мелких артериях и венах отмечали престази и стази эритроцитов. В паренхиме опухоли встречались зоны кровоизлияний. В более крупных сосудах обнаруживались организованные тромбы, состоящие из эозинофильной фибриноидной субстанции с включением форменных элементов крови. Возле тромбированных крупных сосудов паренхима опухоли оставалась практически неизменной и состояла в основном из крупных клеток с просвет-





**Рис. 1.** Микропрепарат пациентки Т., 42 лет с диагнозом РШМ. Состояние после РЭХЭ. Лечебный патоморфоз III степени. Окраска гематоксилин-эозином, × 160



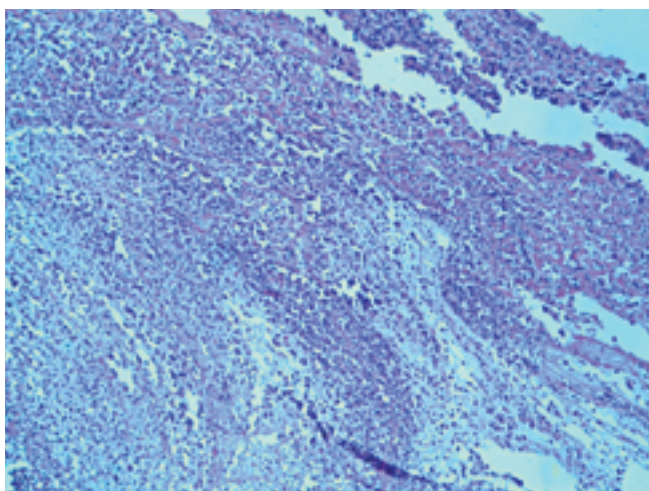
**Рис. 2.** Микропрепарат пациентки С., 42 лет с диагнозом РШМ. Состояние после РЭХЭ. Лечебный патоморфоз II степени. Окраска гематоксилин-эозином, × 160

ленной цитоплазмой и хорошо контурированным базофильным ядром. В зонах обширных кровоизлияний и возле мелких тромбированных сосудов изменения опухолевых клеток проявлялись в выраженной вакуольной и баллонной дистрофии и некробиозе. В зоне кровоизлияний определялись различной степени выраженности дистрофические и некробиотические изменения клеток и волокнистых структур, развившиеся на фоне дисциркуляторных расстройств, в том числе свежего тромбообразования, преимущественно в веноулярном отделе микроциркуляторного русла, а также в венах более крупного калибра. Часто встречались мелкоочаговые некрозы опухолевой паренхимы с разрушением не только опухолевых клеток, но и соединительнотканного каркаса.

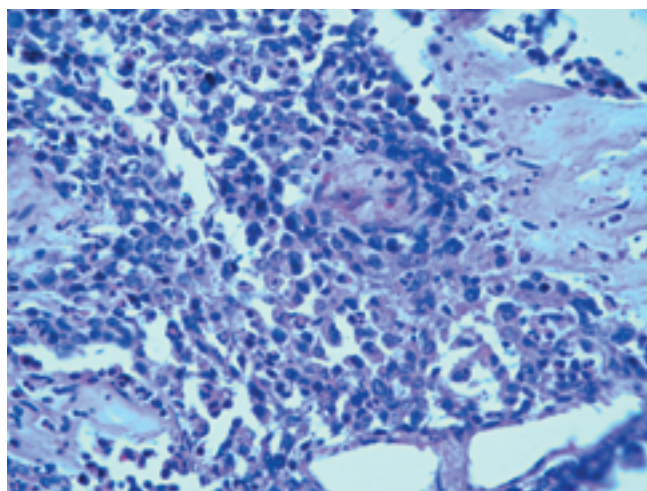
Необходимо отметить, что степень распространенности очагов некробиоза и некроза была более выражен-

ной во 2-й группе пациенток, которые получали РЭХЭ (рис. 1, 2). В препаратах четко определялись обширные очаги некроза — инфаркты в виде бесструктурной эозинофильной ткани с мелкодисперсной неравномерной зернистостью (обломки хроматина). Очаги некроза были окружены слабо выраженной лимфоидно-клеточной инфильтрацией, часто с примесью лейкоцитов. По периферии очагов кровоизлияний и некроза, а также непосредственно в зоне кровоизлияний встречались ограниченные лимфоидно-клеточные инфильтраты с примесью лейкоцитов. Более выраженная воспалительная инфильтрация отмечалась по периферии опухолевых узлов, по ходу соединительнотканной стромы, а также на границе с участками не пораженной опухолевым процессом паренхимы и периваскулярно.

Помимо рутинного гистологического исследования, нами была проведена оценка степени лечебного



**Рис. 3.** Микропрепарат пациентки А., 44 лет с диагнозом РШМ. Состояние после РЭХЭ. Лечебный патоморфоз III степени. Окраска гематоксилин-эозином, × 160



**Рис. 4.** Микропрепарат пациентки А., 47 лет с диагнозом РШМ. Состояние после РЭХЭ. Лечебный патоморфоз II степени. Окраска гематоксилин-эозином, × 160

Сравнительный анализ степени лечебного патоморфоза и ИЭ в зависимости от вида проведенного РЭВВ

Группа	Степень лечебного патоморфоза								ИЭ
	I		II		III		IV		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1-я (РЭЭ, n = 10)	0	0	4	40*	6	60*	0	0	0,353*
2-я (РЭХЭ, n = 10)	0	0	3	30*	7	70*	0	0	0,364*
1-я и 2-я (РЭВВ, n = 20)	0	0	7	35*	13	65*	0	0	0,359*
Контрольная (до РЭВВ, n = 20)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

\*Различие параметров с уровнем достоверности  $p < 0,05$  относительно контрольных значений (до РЭВВ).

патоморфоза опухоли по классификации Е.Ф. Лушниковой (1977) на основании гистологического исследования препаратов биопсии. Сравнительный анализ степеней лечебного патоморфоза и ИЭ после проведенных РЭВВ и в контрольной группе представлен в таблице.

Как показал анализ представленных данных, полной регрессии первичной опухоли (патоморфоз IV степени) ни в одной исследованной группе пациенток не достигнуто, регрессия  $> 50\%$  (патоморфоз III степени) отмечается и в 1-й, и во 2-й группах, где были выполнены РЭВВ (рис. 1, 3).

Регрессия  $< 50\%$  (патоморфоз I–II степени) также наблюдалась в обеих группах. При этом необходимо отметить, что патоморфоз I степени не определялся, изменения были представлены патоморфозом II степени ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, 4).

При сравнении степени патоморфоза в 1-й (РЭЭ) и 2-й (РЭХЭ) группах были выявлены более выраженные изменения после РЭХЭ по сравнению с таковыми после выполнения РЭЭ с незначительным (на 10%) преобладанием патоморфоза III степени за счет сни-

жения показателя патоморфоза II степени. ИЭ в 1-й и 2-й группах составил 0,353 и 0,364 соответственно (в среднем — 0,359), что может свидетельствовать о большей эффективности терапии с использованием РЭХЭ по сравнению с таковой в 1-й группе, в которой применяли РЭЭ (см. таблицу).

### Выводы

1. В основе морфологических изменений, происходящих в ткани плоскоклеточного РШМ после проведения РЭВВ, лежит нарушение кровообращения с последующей деструкцией паренхимы опухоли. Изменения опухолевых клеток имеют качественно однотипный характер и выражаются в дистрофии с последующим некробиозом и некрозом опухолевой ткани различной степени распространенности.

2. РЭВВ с селективной эмболизацией и химиоэмболизацией маточных артерий и передних ветвей ВПА — один из современных методов, который может способствовать повышению эффективности лечения местно-распространенных форм РШМ, осложненных кровотечением.

## ЛИТЕРАТУРА

- Гранов Д.А., Павловский А.В., Таразов П.Г. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы. *Вопр онкол* 2003;49(5):579–84.
- Жаринов Г.М., Таразов П.Г. Регионарная внутриартериальная химиотерапия злокачественных образований. *Вестн рентгенол* 1999;(1):48–52.
- Homma H.T., Doi T., Mezawa S. A novel arterial infusion chemotherapy for the treatment of patients with advanced pancreatic carcinoma after vascular supply distribution via superselective embolization. *Cancer* 2000;89:303–13.
- Bode M.K., Tikkakoski T., Johansson J. Lymphoma of the cervix. Imaging and transcatheter arterial embolization. *Acta Radiol* 2002;43:431–2.
- Johansson M., Norback O., Gal G. Clinical outcome after endovascular coil embolization in elderly patients with subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2004;46:385–91.
- Di Stefano D.R., de Baere T., Denys A. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology* 2005;234:625–30.
- Дударев В.С., Акинфеев В.В., Машевский А.А. Роль интервенционной радиологии в онкологической клинике. *Здравоохранение* 2004;(5):46–50.
- Рыжков В.К., Жаринов Г.М., Дмитриева И.А. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия бассейна внутренних подвздошных артерий в онкогинекологии. *Акуш гинекол* 1986; (11):37–8.
- Lang E.K., Brown C.L. Colorectal metastases to the liver: Selective chemoembolization. *Radiology* 1993;189:417–22.
- Суворова Ю.В., Таразов П.Г., Жаринов Г.М. Артериальная эмболизация при хроническом кровотечении у больных раком матки. *Вопр онкол* 1996;42(4):59–61.

11. Суворова Ю.В., Таразов П.Г. Артериальная эмболизация при опухолях матки и мочевого пузыря, осложненных кровотечением. Паллиат мед реабилитац 1999; (2):79–80.
12. Винокуров В.Л., Столярова И.В. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком шейки матки. Вопр онкол 2000;43(2):173–9.
13. Косенко И.А., Жаврид Э.А., Матылевич О.П. и др. Непосредственные результаты хирургического вмешательства после неoadьювантной полихимиотерапии с селективной химиоэмболизацией маточных артерий у больных первично нерезектабельным раком шейки матки. ОЖРС 2009;(3–4):121–4.
14. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Вопр гинекол акуш пренатол 2002; 1(2):86–9.
15. Choi S.H., Chung J.W., Lee H.S. Hepatocellular carcinoma supplied by portal flow after repeated transcatheter arterial chemoembolization. Am J Roentgenol 2003; 181:889–90.
16. Contore M., Pederzoli P., Camaiba G. Intraarterial chemotherapy for unresectable pancreatic cancer. Ann Oncol 2000; 11:569–73.
17. Фишер М.Е., Мавричев А.С., Дударев В.С. Справочник по рентгеноэндоваскулярным вмешательствам в онкологии. Минск, 1995.



## Возможности позитронно-эмиссионной томографии в диагностике первичного и рецидивного рака яичников: обзор литературы

Л.А. Ашрафян<sup>1</sup>, И.П. Асланиди<sup>2</sup>, О.В. Мухортова<sup>2</sup>, И.В. Шурупова<sup>2</sup>, Е.П. Деревянко<sup>2</sup>,  
Т.А. Катунина<sup>2</sup>, А.В. Ульянова<sup>1</sup>, Д.Б. Алимардонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУ РНЦРР Минздравсоцразвития России;

<sup>2</sup>Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва

Контакты: Левон Андреевич Ашрафян mailbox@rncrr.rssi.ru

*Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) — современный метод радионуклидной визуализации, который позволяет дополнить диагностический процесс информацией о физиологических и метаболических расстройствах в очагах поражения и уточнить характеристику опухолевого процесса. В статье содержится анализ публикаций, посвященных применению ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой в различных клинических ситуациях при раке яичников — как с целью выявления заболевания на ранних стадиях, дифференциальной диагностики образований яичников, так и для своевременного обнаружения рецидивов, динамического наблюдения в процессе и после окончания комплексного лечения. Представлены мнения исследователей об ограничениях метода, приводящих к получению ложноположительных и ложноотрицательных заключений.*

**Ключевые слова:** рак яичников, диагностика, позитронно-эмиссионная томография, 18F-фтордезоксиглюкоза

### Possibilities of positron emission tomography in the diagnosis of primary and recurrent ovarian cancer: a review of literature

L.A. Ashrafyan<sup>1</sup>, I.P. Aslanidi<sup>2</sup>, O.V. Mukhortova<sup>2</sup>, I.V. Shurupova<sup>2</sup>, E.P. Derevyanko<sup>2</sup>,  
T.A. Katunina<sup>2</sup>, A.V. Ulyanova<sup>1</sup>, D.B. Alimardonov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian X-ray Radiology Research Center, Russian Agency for Medical Technologies;

<sup>2</sup>A.N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Positron emission tomography (PET) is a current radionuclide imaging technique that can supplement a diagnostic process with information on physiological and metabolic disorders in the foci of injury and specify the characteristics of a tumor process. The paper analyzes publications on the use of PET with 18F-fluorodeoxyglucose in different clinical situations in the presence of ovarian cancer for both the identification of early-stage disease, the differential diagnosis of ovarian masses and the timely detection of recurrences, follow-up during and after combination treatment. The authors' opinions that the technique is restricted, which yields false-positive and false-negative results, are given.*

**Key words:** ovarian cancer, diagnosis, positron emission tomography, 18F-fluorodeoxyglucose

В настоящее время рак яичников (РЯ) остается одним из наиболее распространенных и характеризующихся неблагоприятным течением заболеваний. В 2006 г. в России зарегистрировано 12 556 больных с впервые установленным диагнозом РЯ, из них 34,2% — пациентки с I–II, 40,1% — с III и 22,7% — с IV стадией заболевания. Летальность на первом году после постановки диагноза составила 28,1% [1].

Показатели 5-летней выживаемости также не имеют тенденции к улучшению и варьируют от 89% для IA стадии до 13% для IV стадии заболевания [2].

Низкие показатели выживаемости и неудовлетворительные результаты лечения можно объяснить в первую очередь поздней диагностикой, связанной с бессимптомным течением на ранних этапах развития опухоли [3]. К сожалению, до настоящего времени многочисленные попытки решения проблемы по скринингу и ранней диагностике эпителиального РЯ

не увенчались успехом. Первая стадия заболевания первично диагностируется только у 20% пациенток [4]. В России на профилактических осмотрах выявляется лишь 2,3% больных РЯ [1].

Хирургическое вмешательство неизменно остается «золотым стандартом» в окончательной диагностике и современной тактике лечения при РЯ [5]. Вместе с тем на дооперационном этапе ключевыми задачами диагностического поиска служат выявление и оценка резектабельности первичного очага, верификация гематогенных и лимфогенных метастазов, признаков диссеминации опухоли. Точное представление о степени распространения злокачественного процесса позволяет индивидуализировать тактику ведения больных, достоверно определить возможность и объем проведения хирургического этапа лечения.

Следует отметить, что прогрессирование заболевания, так же, как и начальные признаки первичного рака,

в большинстве случаев протекает бессимптомно. При III стадии РЯ рецидивы встречаются в 60–70% случаев, при IV — в 80–85%, и даже при I–II стадиях риск рецидивирования составляет 30–40% [6–9]. Раннее выявление рецидивов и метастазов обеспечивает возможность своевременного изменения плана лечения, что может повлиять на прогноз и исход заболевания.

Традиционные методы лучевой диагностики — ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография — несмотря на свои очевидные преимущества, позволяют обнаружить лишь структурные изменения в органах и тканях. Однако известно, что молекулярно-биохимические изменения, происходящие на клеточном уровне, значительно опережают морфологические [10]. В связи с этим большой интерес вызывает современный метод радионуклидной визуализации — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), который дополняет диагностический процесс информацией о физиологических и метаболических расстройствах в очагах поражения, что, в свою очередь существенно уточняет характеристику опухолевого процесса [11].

ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) в онкологии используется около 25 лет. В обзоре литературы S. Gambhir et al. [12] проанализировали сотни публикаций за 1993–2000 гг., в которых были установлены возможности применения ФДГ-ПЭТ в диагностическом алгоритме больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций как биомаркера прогноза течения и прогрессирования заболевания.

В то же время именно в онкогинекологии нет достаточной информации по использованию данного метода.

Изучение роли ПЭТ с 18F-ФДГ в онкогинекологии, особенно у больных РЯ, было начато относительно недавно. Работы, посвященные применению ПЭТ в дифференциальной диагностике образований яичников, а также проблеме выявления рака на ранних стадиях, в зарубежной литературе немногочисленны, а полученные результаты — противоречивы.

K. F. Hubner et al. [13] в 1993 г. опубликовали анализ данных предоперационного исследования, проведенного у 51 пациентки с подозрением на РЯ. Результаты ПЭТ с 18F-ФДГ сравнивались с операционными находками и подтверждались морфологическим заключением. Выявлены показатели предсказательной ценности положительного (86%) и, что может быть более важным, отрицательного (76%) результатов. По мнению авторов, ПЭТ с 18F-ФДГ, идентифицируя очаги метаболической активности опухоли, может использоваться для определения стратегии ведения больных с новообразованиями яичников без применения традиционных методов диагностики.

W. Schroder et al. (1999) [14] опубликовали данные о точности метода 90% и чувствительности 96%.

В сравнительном исследовании диагностической ценности МРТ, трансвагинальной сонографии, ПЭТ с 18F-ФДГ и их совместного применения у пациенток с клинически бессимптомными находками в проекции яичников A. Rieber et al. (2001) [15] сообщили о чувствительности 83, 92, 58 и 92%, специфичности — 84, 59, 78 и 84% и диагностической точности — 83, 63, 76 и 85% соответственно.

В подобной работе, выполненной D. Grab et al. (2000) [16], с помощью трансвагинального УЗИ были выявлены 11 из 12 больных РЯ (общее число обследованных пациенток — 101), чувствительность составила 92%, а специфичность — лишь 60%. С использованием МРТ и ПЭТ чувствительность возросла до 84 и 80% соответственно. При совместном применении данные показатели составили 92 и 85%, а диагностическая точность достигала 86%. Авторы считают, что использование комбинации трансвагинальной сонографии с МРТ и ПЭТ способствует повышению точности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований яичников. Однако, с другой стороны, отрицательные результаты МРТ и ПЭТ не исключают наличие пограничной опухоли или раннего рака.

Существует и противоположное мнение. В работе K. Kawahara et al. (2004) [17] получены обратные результаты, свидетельствующие о том, что ПЭТ с 18F-ФДГ не дает дополнительной информации к МРТ при определении характера опухоли у пациенток с образованиями в яичниках, выявленных при УЗИ.

Многие авторы указывают на ряд ограничений метода, нередко приводящих к диагностическим ошибкам в дифференциальной диагностике [18–23].

При проведении ПЭТ у пациенток репродуктивного возраста ложноположительные результаты часто верифицируются при физиологических состояниях, таких как овуляция и менструация [24–26]. Доброкачественные новообразования (серозные и муцинозные кисты, кисты желтого тела, дермоидные кисты, эндометриоз, воспаление яичников, тератомы) также могут накапливать радиофармпрепарат, что приводит к ошибочным ложноположительным заключениям [27–30].

Сообщения относительно вариантов трактовки повышенного накопления 18F-ФДГ в проекции яичников у женщин в пременопаузе без клинических признаков патологии в зарубежной литературе единичны [31]. Так, в своей исследовательской работе S. Kim et al. (2005) [32] продемонстрировали, что физиологическое накопление 18F-ФДГ у пациенток в пременопаузе может происходить во время овуляции, а также в ранней лютеиновой фазе менструального цикла.

С целью минимизации ложноположительных результатов интересное исследование провели H. Lerman et al. (2004) [33]. Осуществлялся поиск пограничного значения стандартизированного показателя поглоще-



ния (SUV) для дифференциальной диагностики опухолей яичников. Были обследованы 246 здоровых женщин в пре- и постменопаузальном периоде для определения интенсивности поглощения  $^{18}\text{F}$ -ФДГ нормальными яичниками и эндометрием в течение 4 фаз менструального цикла. Кроме того, в исследовании были включены 39 пациенток с морфологически подтвержденным раком шейки матки, эндометрия и РЯ. Повышенное накопление препарата было выявлено у 7 больных РЯ (у 6 — в постменопаузе, у 1 — в перименопаузе) и у 21 здоровой пациентки в пременопаузе, у 15 из них отмечалась середина менструального цикла, у 3 — олигоменорея. Авторы заключили, что повышенное накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в яичниках у женщин в постменопаузе в подавляющем большинстве случаев ассоциировано с малигнизацией, однако в перименопаузе оно может быть функциональным. Для яичников SUV, равный приблизительно 7,9, может служить критерием дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными опухолями со специфичностью 95%, но чувствительностью — только 57%. Авторы отмечают, что дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования при использовании только ПЭТ затруднительно, поскольку интенсивность накопления опухолью  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и SUV доброкачественных и злокачественных новообразований могут быть одинаковыми. В связи с этим необходимо учитывать детальную историю болезни и корреляцию с результатами КТ. Выявление функциональной кисты яичника при выполнении КТ в сочетании с анализом фазы менструального цикла может свидетельствовать о наличии доброкачественного образования.

Сравнительное исследование диагностических методов ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ и МРТ в диагностике пограничных опухолей яичников с определением SUV проведено W. Ju et al. (2007) [34] и D.C. Jung et al. (2007) [35]. Ретроспективно проанализированы истории болезни 8 женщин, прооперированных по поводу пограничных опухолей яичников (диагноз был гистологически подтвержден). Во всех случаях до морфологической верификации опухоли, по данным МРТ, были расценены как злокачественные. Результаты ПЭТ показали поглощение  $^{18}\text{F}$ -ФДГ с SUV < 2,0 в солидном компоненте опухоли. По мнению авторов, после выполнения ПЭТ становится возможной правильная интерпретация ложноположительных и спорных находок других диагностических методов, в частности МРТ. Следует, однако, отметить малое число наблюдений в данной работе.

Ложноотрицательные результаты описаны при пограничных опухолях, высокодифференцированных аденокарциномах, раннем РЯ [36, 37].

Накопление  $^{18}\text{F}$ -ФДГ по ходу желудочно-кишечного тракта, в мочевом пузыре, почках у пациенток

с гидронефрозом и в дилатированных мочеточниках при распространенном процессе может быть трудно отличимо от участков опухоли на брюшине, сальнике и брыжейке, а также от поражения лимфатических узлов (ЛУ).

Несмотря на то что ПЭТ позволяет выявить гиперметаболическую активность глюкозы в опухолевой ткани независимо от ее морфологического типа, способность метода обнаруживать муцинозные злокачественные новообразования ограничена [38, 39].

Таким образом, диагностическая и прогностическая значимость накопления  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в ткани опухоли остается дискуссионной. Роль ПЭТ в дифференциальной диагностике новообразований яичников не установлена, и до настоящего времени отсутствует единая точка зрения о целесообразности применения метода в данной клинической ситуации.

Адекватное стадирование РЯ, лежащее в основе выбора тактики лечения, и сегодня остается актуальной проблемой. Необходимыми задачами являются исключение диссеминации злокачественного процесса, гематогенного и лимфогенного метастазирования.

W. Schroder et al. (1999) [14] установили, что результаты ПЭТ коррелируют с послеоперационным гистологическим диагнозом и распространенностью опухоли. Если в целом диагностическая точность метода составила 90%, чувствительность — 96% и предсказательная ценность отрицательного результата — 75%, то эти показатели были несколько ниже при выявлении метастазов в ЛУ и канцероматоза брюшины. Авторы считают, что ПЭТ — многообещающая неинвазивная методика для выявления РЯ, однако диагностическая точность может зависеть от клинической ситуации.

Похожая работа была опубликована W. Römer et al. (1997) [40]. Авторы изучали диагностическую точность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ у пациенток с опухолями яичников и использовали в качестве ориентира для сравнения гистологический диагноз. Чувствительность метода составила 83%. Выявленную низкую специфичность (54%) авторы связывают с интенсивным накоплением  $^{18}\text{F}$ -ФДГ при воспалительных процессах.

Y. Yoshida et al. (2004) [41] одновременно применяли ПЭТ и КТ. При этом они обнаружили, что точность стадирования РЯ существенно повышается. Основной эффект ПЭТ заключался в обнаружении метастазов за пределами малого таза: на поверхности печени, в поддиафрагмальном пространстве и в парааортальных ЛУ. Соответственно, если КТ-стадирование в 53% случаев коррелировало с хирургическим, то при совместном использовании этих методов корреляция увеличилась до 87%.

C.C. Yuan et al. (1999) [42] с помощью ПЭТ удалось обнаружить метастазы даже в ЛУ нормальных размеров.

При обобщении представленных немногочисленных данных становится очевидным тот факт, что во-

просы стадирования яичников с помощью ПЭТ по-прежнему не решены и требуют дальнейшего изучения. Принципиальная возможность исследования всего тела играет большую роль в выявлении отдаленных метастазов, что, в свою очередь, отражается на стадировании и выработке тактики лечения. Однако работы, специально посвященные этой проблеме, в зарубежной литературе отсутствуют. Остаются неуточненными критерии вовлеченности в опухолевый процесс ЛУ.

Согласно исследованиям применение ПЭТ для наблюдения за больными после комплексного лечения РЯ с целью раннего обнаружения рецидива является в настоящее время наиболее изученным [43–45]. Использование метода особенно оправдано у пациенток с повышенным уровнем опухолевого маркера СА-125 и отрицательными или сомнительными находками традиционных методов обследования [46, 47]. Кроме того, поскольку для РЯ характерен преимущественно имплантационный путь метастазирования, для практических врачей актуальной остается проблема выявления метастатических очагов малого размера.

Для оценки эффекта проведенного комплексного лечения у больных РЯ в клинической ремиссии выполняют лапаротомию second-look или лапароскопию. Приблизительно 36–73% пациенток могут иметь персистенцию болезни, обнаруженную в ходе ревизионной операции. При отсутствии таких данных адъювантная терапия может быть прекращена; в обратном случае проводят хирургическое лечение рецидивной опухоли и химиотерапию (ХТ). Лапаротомия second-look до последнего времени являлась единственным достоверным способом уточнить степень распространения процесса, наличие микроскопических и макроскопических остаточных опухолей и метастазов, но как стандарт на сегодняшний день не принята. В связи с этим были исследованы рентабельность и стоимость ПЭТ с 18F-ФДГ как альтернативы ревизионной операции.

G. T. Smith et al. (1999) [48] был проведен детальный анализ затрат на лечение больных РЯ с прямым сравнением результатов ПЭТ с 18F-ФДГ и лапаротомии second-look. Авторы продемонстрировали сокращение ненужных агрессивных процедур, а следовательно, и расходов здравоохранения, после введения метода ПЭТ с 18F-ФДГ. Применение ПЭТ привело к уменьшению числа ненужных ревизионных операций с 70 до 5%; в 35% случаев появилась возможность использовать более щадящую эндоскопическую хирургию.

P. G. Rose et al. (2001) [49] изучили протоколы ПЭТ с 18F-ФДГ у 17 пациенток после окончания комплексного лечения перед операцией second-look. У всех женщин была диагностирована ремиссия заболевания, уровень онкомаркера СА-125 соответствовал норме. Чувствительность метода составила только 10%, специ-

фичность — 42%, несмотря на внутривенную гидратацию, диуретическую терапию и тщательную подготовку кишечника. Использовалась только ПЭТ, и большинство необнаруженных очагов имели диаметр < 6 мм.

Встречаются сообщения о лучших результатах с чувствительностью 80–100% и специфичностью 50–100% [50–55]. Так, S. Kim et al. (2004) [56] установили, что прогностическая ценность ПЭТ с 18F-ФДГ у пациенток после окончания ХТ по поводу распространенного РЯ сравнима с таковой при лапаротомии second-look. Положительная предсказательная ценность метода составила 93%, отрицательная — 70% без существенных различий в интервале без прогрессирования между группой с ПЭТ и группой лапаротомии second-look. Однако ученые едины во мнении, что использование метода в обнаружении метастатических образований размерами до 1 см ограничено в связи с низким пространственным разрешением ПЭТ-сканеров [38, 57].

По результатам других исследователей, положительная предсказательная ценность метода для выявления метастазов по брюшине размерами от 5 мм при злокачественных новообразованиях различной локализации составила 93% [58].

Целесообразность совместного использования ПЭТ и онкомаркера СА-125 в обнаружении рецидивов после первичного лечения у больных эпителиальным РЯ была изучена M. Murakami et al. (2006) [59]. Комбинация этих диагностических методик показала чувствительность 97,8% и только 1 ложноотрицательный результат. Авторы пришли к выводу, что одновременное определение уровня онкомаркера СА-125 и проведение ПЭТ-сканирования значительно повышает точность диагностики рецидивов злокачественных новообразований яичников.

S. Menzel et al. (2004) [60] проанализировали результаты ПЭТ и уровни СА-125 у 90 больных, получавших лечение по поводу РЯ. Подозрение на рецидив по данным ПЭТ наблюдалось у 67 пациенток, что сопровождалось значительным повышением онкомаркера. В 23 случаях результаты ПЭТ были отрицательными, и уровень онкомаркера, за одним исключением, повышен не был.

J. Jiménez-Bonilla et al. (2000) [61] ретроспективно оценивали возможности использования ПЭТ у 20 больных с подозрением на рецидив РЯ. Точность метода составила 93%. Авторы заключили, что ПЭТ имеет диагностическое значение в обнаружении рецидива заболевания при повышении уровня онкомаркера СА-125 и трактовке спорных очаговых образований. Это определяет дальнейшую тактику лечения у данной группы пациенток.

Ценность метода ПЭТ в диагностике рецидива РЯ после хирургического лечения была продемонстриро-

вана T. Torizuka et al. (2002) [53]. У 25 пациенток чувствительность ПЭТ составила 80 %, специфичность — 100 %, точность — 84 %. Перечисленные показатели для стандартных методов достигали 55, 100 и 64 % соответственно, для уровня онкомаркера СА-125 — 75, 100 и 80 %. Из 15 больных с истинноположительным повышением уровня СА-125 рецидивные опухоли методом ПЭТ были диагностированы у 13 (86,7 %) пациенток, в то время как рутинными методами — только у 8 (53,3 %).

В исследовании Y. Nakamoto et al. (2001) [62] чувствительность, специфичность и точность общепринятых диагностических методов (КТ и МРТ) составляла 73, 75 и 73 %, и эти показатели увеличивались до 92, 100 и 94 % соответственно при совместном использовании их с ПЭТ.

В другой работе, выполненной R.F. Yen et al. (2001) [51], были представлены результаты обследования 24 пациенток, перенесших комплексное лечение (хирургическое + поли-ХТ — ПХТ) по поводу РЯ в анамнезе. Диагностическая чувствительность ПЭТ с 18F-ФДГ, опухолевого маркера СА-125, и КТ/МРТ составила 91, 91 и 91 %, специфичность — 92, 77 и 46 %, точность — 92, 83 и 67 % соответственно.

Установлено, что ПЭТ с 18F-ФДГ превосходит КТ и МРТ в обнаружении рецидива заболевания с чувствительностью и специфичностью 83–91 и 66–93 % соответственно для ПЭТ с 18F-ФДГ против 45–91 и 46–84 % — для КТ и МРТ [64]. M. Takekuma et al. (2005) [64] также сообщили о высокой чувствительности (84,6 %) и специфичности (100 %) данного метода для выявления рецидива заболевания по сравнению с таковыми при использовании КТ, МРТ или показателей онкомаркера СА-125. Низкая отрицательная предсказательная ценность была обусловлена наличием микроскопических или кистозных опухолей. Приведенные данные совпадают с результатами работы N. Khan et al. (2005) [65] и Y. Ebina et al. (2005) [66]. Однако S.M. Cho et al. (2002) [67] при оценке диагностической точности ПЭТ с 18F-ФДГ, КТ и ПЭТ, совмещенной с КТ, в обнаружении рецидивных опухолевых образований малого размера не выявили статистически значимых различий диагностической точности этих методов. Вместе с тем КТ превосходила ПЭТ в обнаружении метастатических узлов размерами < 0,7 см.

Точность методов ПЭТ с 18F-ФДГ, КТ и МРТ в диагностике первичного и рецидивного РЯ исследовали R.A. Kubik-Huch et al. (2000) [50]. Чувствительность, специфичность и точность характеристики опухоли составили 100, 67 и 86 % для ПЭТ, 100, 67 и 86 % для КТ и 100, 100 и 100 % для МРТ соответственно. В диагностике рецидива заболевания чувствительность ПЭТ достигала 100 %, специфичность — 50 % и точность — 90 %. Показатели для КТ равнялись

40, 50 и 43 %, а для МРТ — 86, 100 и 89 % соответственно. ПЭТ оказалась единственным методом, с помощью которого удалось обнаружить единичный метастаз в поперечной ободочной кишке. В ходе анализа полученных результатов авторы пришли к выводу, что ни одна из сравниваемых методик не может заменить хирургического метода для выявления микроскопических опухолевых очагов на брюшине. Статистически существенных различий относительно характеристики опухолевого процесса или обнаружения рецидива РЯ не наблюдалось, поэтому возможно альтернативное использование данных методов. Недостатком ПЭТ, однако, является менее точное пространственное выявление малых образований в отличие от КТ и МРТ.

Более поздние исследования также продемонстрировали высокую чувствительность ПЭТ с 18F-ФДГ в обнаружении рецидива РЯ [68].

P. Gu et al. (2009) [69] в недавно опубликованном систематическом обзоре литературы и метаанализе исследовательских работ сопоставили точность онкомаркера СА-125, ПЭТ с 18F-ФДГ, ПЭТ, совмещенной с КТ, КТ и МРТ в диагностике рецидивов РЯ. Самые высокие средние показатели специфичности выявлены для онкомаркера СА-125 — 93 %, чувствительности — для метода ПЭТ, совмещенной с КТ, — 91 %. Точность методов определения онкомаркера СА-125, ПЭТ, ПЭТ/КТ, КТ и МРТ составила 92, 93, 96, 88 и 80 % соответственно. Результаты сравнения показали, что чувствительность и специфичность ПЭТ и ПЭТ/КТ не имеют статистической разницы, а точность их выше, чем у КТ и МРТ.

Возможности ПЭТ, а также ее комбинаций с другими методами выявления рецидива РЯ по-прежнему вызывают большие споры. Большинство зарубежных авторов сходятся во мнении, что ПЭТ можно использовать в ситуации, когда имеется повышение уровня онкомаркера СА-125, а традиционные методы диагностики показывают отрицательные или сомнительные результаты [70–72]. Однако следует отметить, что во многих сообщениях указано снижение чувствительности, когда речь идет об опухолевых очагах размером < 5–10 мм. С появлением совмещенных ПЭТ/КТ-установок, которые имеют лучшее пространственное разрешение и позволяют соотносить локальное накопление 18F-ФДГ с анатомической зоной, стало возможным обнаружение образований диаметром < 5 мм [21, 73–75]. Тем не менее точная минимальная величина выявляемых при ПЭТ очагов требует дальнейшего уточнения.

В связи с тем что ПЭТ позволяет обнаружить преимущественно макроскопические опухолевые очаги, становится возможным стратифицировать пациенток для терапии. Большинство авторов, изучающих эффективность применения адьювантной ХТ при РЯ, указывают на лучший прогноз у больных с размерами остаточ-

ных опухолей < 1 см или с их отсутствием, в обратном случае предлагается более агрессивное лечение. Аспекты использования ПЭТ в динамическом наблюдении за больными в процессе ХТ в настоящее время систематически не изучены [76, 77].

M. Zimny et al. (2004) [78] наблюдали 6 пациенток с опухолевыми очагами на париетальной брюшине, у которых были выполнены 2 исследования ПЭТ — до начала ХТ и через 3 нед после ее окончания. Авторы сообщили, что изменения накопления 18F-ФДГ в метастатических очагах коррелировали с изменениями уровня онкомаркера СА-125.

Большой интерес представляет исследование N. Avril et al. (2007) [79], изучавших возможности ПЭТ в оценке эффекта адъювантной ПХТ до начала лечения, а также после первого и третьего курса у 33 пациенток с распространенным РЯ (III и IV стадии по FIGO). Наблюдалась выраженная корреляция между изменением поглощения опухолью 18F-ФДГ (показатель SUV) после лечения и общей выживаемостью больных. При снижении SUV  $\geq 20\%$  от исходного значения после первого цикла ПХТ медиана выживаемости составила 38,3 мес, < 20% — 23,1 мес. В случае уменьшения SUV  $\geq 55\%$  после третьего курса ПХТ медиана выживаемости равнялась 38,9 мес, в обратном случае — лишь 19,7 мес. Корреляции между клиническими критериями ответа на лечение (данные интраоперационных находок), в том числе уровня онкомаркера СА-125, и общей выживаемостью не зарегистрировано. Незначительная корреляция наблюдалась между морфологическими критериями ответа и общей выживаемостью. Исследование показало, что с помощью ПЭТ можно оценить эффект ПХТ уже после первого курса более точно, чем при использовании клинических или морфологических критериев, включая изменения уровня онкомаркера СА-125.

Y. Nishiyama et al. (2008) [80] ретроспективно оценивали способность ПЭТ предсказать ответ первичной опухоли на ХТ или химиолучевое лечение у 21 больной (13 — распространенным раком шейки матки и 8 — РЯ). Исследование проводили до и после лечения. Для оценки результатов ПЭТ применяли SUV первичной опухоли и процент изменения поглощения, рассчитываемый по формуле: SUV до лечения — SUV после лечения  $\times 100 / \text{SUV до лечения}$ . Исследование пока-

зало, что эти параметры могут быть использованы для оценки ответа на проведенное лечение у больных распространенным гинекологическим раком, в том числе и РЯ.

Прогностическое значение ПЭТ с 18F-ФДГ после хирургического лечения у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников было изучено H. Kurosaki et al. (2006) [81]. Авторы сопоставили результаты ПЭТ, уровни опухолевого маркера СА-125 и прогноз больных. Прогноз у пациенток с ПЭТ-положительными находками оказался менее благоприятным, чем у больных с ПЭТ-отрицательными. Однако за период наблюдения 2,5 года существенного отличия в прогнозе пациенток этих двух групп не наблюдалось.

Метод ПЭТ отражает метаболизм клеток, что позволяет оценить ответ опухоли на ХТ или химиолучевое лечение. При соответствующем изменении тактики лечения прогноз и исход заболевания у этой группы больных улучшаются. В связи с этим данный аспект применения ПЭТ у больных РЯ представляется перспективным и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, мониторинг метаболизма глюкозы с 18F-ФДГ-ПЭТ используется в диагностике и прогнозировании течения опухолевого процесса, а также ответа опухоли на проводимое лечение. Возможность исследования всего тела открывает перспективу раннего выявления метастазов в отдаленные органы и ЛУ, что обеспечит точное стадирование заболевания.

Недостатком ПЭТ является трудность определения точной локализации найденных патологических образований, а также взаимоотношений опухоли с окружающими анатомическими структурами. Это послужило причиной создания сочетанных ПЭТ/КТ-установок, позволяющих получить анатомо-функциональное изображение [73, 82–84].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что огромный потенциал ПЭТ при РЯ до настоящего времени не раскрыт. Публикации в отечественной литературе на эту тему практически отсутствуют, а материал зарубежных авторов в большинстве случаев представлен немногочисленными клиническими наблюдениями. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение роли и места ПЭТ в комплексном обследовании пациенток со злокачественными опухолями яичников.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Акселя. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008.
2. Gadducci A., Tana R., Teti G. et al. Analysis of the pattern of hypersensitivity reactions in patients receiving carboplatin retreatment for

- recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(4):615–20.
3. Горелова И.А. Муцинозные опухоли яичников различного потенциала злокачественности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. ГОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития; НИИ Клинической онкологии

- РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., 2008.
4. Cannistra S.A. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519–29.
5. Aebi S., Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. Epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(2):14–6.



6. Favalli G., Odicino F., Torri V., Pecorelli S. Early stage ovarian cancer: the Italian contribution to clinical research. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(1):12–9.
7. Thigpen J.T., Herrin V.E. Recent developments in the treatment of recurrent ovarian carcinoma. In: *Ovarian cancer*. Rubin S.C., Sutton G.P. eds. 2nd edition. Philadelphia—Baltimore—N.Y.: Lippincott Williams Wilkins, 2001.
8. Winter-Roach B., Hooper L., Kitchener H. Systematic review of adjuvant therapy for early stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:395–404.
9. Чекалова М.А., Поддубная И.В., Мазырко М.А., Синицина М.Е. Место УЗТ при планировании лечения злокачественных эпителиальных опухолей яичников. *Совр онкол* 2007;9(1).
10. Михайловская Е.М. Возможности совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии в стадировании колоректального рака. Дис. ... канд. мед. наук. ВМедА им. С.М. Кирова. М., 2006.
11. Рудас М.С., Насникова И.Ю., Матякин Г.Г. Позитронно-эмиссионная томография в клинической практике. Учебно-методическое пособие. М.: Центральная клиническая больница УДП РФ, 2007.
12. Gambhir S., Czernin J., Schwimmer J. at al. A tabulated summary of the FDG–PET literature. *J Nucl Med* 2001;42(5):1–93.
13. Hubner K.F., McDonald T.W., Niethammer J.G. at al. Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[<sup>18</sup>F] deoxyglucose. *Gynecol Oncol* 1993;51:197–204.
14. Schroder W., Zimny M., Rudlowski C. at al. The role of 18-F-fluorodeoxyglucose position imaging tomography 18-F-FDG PET in ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:117–22.
15. Rieber A., Nüssle K., Stöhr I. at al. Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *Am J Roentgenol* 2001;177(1):123–9.
16. Grab D., Flock F., Stohr I. at al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454–9.
17. Kawahara K., Yoshida Y., Kurokawa T. at al. Evaluation of positron emission tomography with tracer 18-fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after ultrasonography. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:505–16.
18. Moran J.K., Lee H.B., Blafox M.D. Optimization of urinary FDG excretion during PET Imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1352–7.
19. Williams A.D., Cousins C., Soutter W.P. at al. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy. A comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. *Am J Roentgenol* 2001;177:343–8.
20. Kurokawa T., Yoshida Y., Kawahara K. at al. Whole-body PET with FDG is useful for following up an ovarian cancer patient with only rising CA125 levels within the normal range. *Ann Nucl Med* 2002;16:491–3.
21. Picchio M., Sironi S., Messa C. at al. Advanced ovarian carcinoma: usefulness of [(18)F]FDG–PET in combination with CT for lesion detection after primary treatment. *J Nucl Med* 2003;47:77–84.
22. Pandit-Taskar N. Oncologic imaging in gynecologic malignancies. *J Nucl Med* 2005;46(11):1842–50.
23. Israel O., Kuten A. Early detection of cancer recurrence: 18F-FDG PET/CT can make a difference in diagnosis and patient care. *J Nucl Med* 2007;48(1):28–35.
24. Subhas N., Patel P.V., Pannu H.K. at al. Imaging of pelvic malignancies with in-line FDG PET–CT: case examples and common pitfalls of FDG PET. *Radiographics* 2005;25:1031–43.
25. Short S., Hoskin P., Wong W. Ovulation and increased FDG uptake on PET: potential for a false-positive result. *Clin Nucl Med* 2005;30:707.
26. Choi S.J., Hyun I.Y. Ovarian F-18 FDG uptake in a premenopausal woman (interesting image). *Clin Nucl Med* 2006;31(3):161–3.
27. Strauss L.G. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1409–15.
28. Grab D., Flock F., Stohr I., at al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454–9.
29. Fenchel S., Grab D., Nuessle K. at al. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780–8.
30. Tjalma W.A., Carp L., De Beeck B.O. False-positive positron emission tomographic scan and computed tomography for recurrent vaginal cancer: pitfalls of modern imaging techniques. *Gynecol Oncol* 2004;92:726–8.
31. Cottrill H.M., Fitzcharles E.K., Modesitt S.C. Positron emission tomography in a premenopausal asymptomatic woman: a case report of increased ovarian uptake in a benign condition. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1127–30.
32. Kim S., Kang K., Roh J. at al. Incidental ovarian <sup>18</sup>F-FDG accumulation on PET: correlation with the menstrual cycle. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2005;32(7):757–63.
33. Lerman H., Metser U., Grisaru D. at al. Normal and abnormal <sup>18</sup>F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:266–71.
34. Ju W., Kim S.C. Discrepancy between magnetic resonance and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in a case of borderline ovarian tumor. *Int J Gynec Cancer* 2007;17(5):1031–3.
35. Jung D.C., Choi H.J., Ju W. at al. Discordant MRI/FDG–PET imaging for the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Int J Gynec Cancer* 2007;18(4):637–41.
36. Kumar R., Chauhan A., Jana S., Dadparvar S. Positron emission tomography in gynecological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(7):1033–44.
37. Javitt M.C., Fleischer A.C., Andreotti R.F. at al. Expert panel on women's imaging. Staging and follow-up of ovarian cancer. [Online publication]. Reston (VA): American College of Radiology, 2007.
38. Berger K.L., Nicholson S.A., Dehdashti F., Siegel B.A. FDG–PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with his-topathologic features. *Am J Roentgenol* 2000;174:1005–8.
39. Martinez-Roman S., Ramirez P.T., Oh J. at al. Combined positron emission tomography and computed tomography for the detection of recurrent ovarian mucinous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;96:888–91.
40. Römer W., Avril N., Dose J. at al. Metabolic characterization of ovarian tumors with positron-emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr* 1997;166(1):62–8.
41. Yoshida Y., Kurokawa T., Kawahara K. at al. Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 2004;182:227–33.
42. Yuan C.C., Liu R.S., Wang P.H. at al. Whole-body PET with (fluorine-18)-2-deoxyglucose for detecting recurrent ovarian carcinoma: initial report. *J Reprod Med* 1999;44:775–8.
43. Nakamoto Y., Saga T., Fujii S. at al. Positron emission tomography application for gynecologic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):701–9.
44. Basu S., Li G., Alavi A. PET and PET–CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(1):75–96.
45. Maffione A.M., Piva M., Tsamita C.S. at al. Positron-emission tomography in gynaecologic malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(4):521–8.
46. Lai C.H., Yen T.C., Chang T.C. Positron emission tomography imaging for gynecologic malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(1):37–41.
47. Ghosh J., Kumar L., Thulkar S. at al. Value of <sup>18</sup>F-FDG PET–CT scan in the evaluation of recurrent asymptomatic epithelial ovarian cancer patients with rising serum CA-125. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008;26(15):16535.
48. Smith G.T., Hubner K.F., McDonald T., Thie J.A. Cost analysis of FDG PET for



- managing patients with ovarian cancer. Clin Positron Imag 1999;2:63–70.
49. Rose P.G., Faulhaber P., Miraldi F., Abdul-Karim F.W. Positron emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. Gynecol Oncol 2001;82:17–21.
  50. Kubik-Huch R.A., Dorfner W., von Schulthess G.K. et al. Value of <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. Eur Radiol 2000;10:761–7.
  51. Yen R.F., Sun S.S., Shen Y.Y. et al. Whole body positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. Anticancer Res 2001;21(5):3691–4.
  52. Chang W.C., Hung Y.C., Kao C.H. et al. Usefulness of whole body positron emission tomography (FDG-PET) with <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker. Neoplasma 2002;49:329–33.
  53. Torizuka T., Nobezawa S., Kanno T. et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Eur J Nucl Med Mol Imag 2002;29(6):797–803.
  54. Garcia Velloso M.J., Boan Garcia J.F., Villar Luque L.M. et al. F-18-FDG positron emission tomography in the diagnosis of ovarian recurrence. Comparison with CT scan and CA 125. Rev Esp Med Nucl 2003;22:217–23.
  55. Driessens O., Stroobants S., Gysen M. et al. Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. Gynecol Obstet Invest 2003;55:130–4.
  56. Kim S., Chung J.K., Kang S.B. et al. [<sup>18</sup>F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imag 2004;31:196–201.
  57. Bristow R.E., Simpkins F., Pannu H.K. et al. Positron emission tomography for detecting clinically occult surgically resectable metastatic ovarian cancer. Gynecol Oncol 2002;85:196–200.
  58. Turlakow A., Yeung H.W., Salmon A.S. et al. Peritoneal carcinomatosis: role of (18) F-FDG PET. J Nucl Med 2003;44:1407–12.
  59. Murakami M., Miyamoto T., Iida T. et al. Whole-body positron emission tomography and tumor marker CA125 for detection of recurrence in epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2006;16(1):99–107.
  60. Menzel C., Dohert N., Hamscho N. et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. Strahlenther Onkol 2004;180:497–501.
  61. Jiménez-Bonilla J., Maldonado A., Morales S. et al. Clinical impact of <sup>18</sup>F-FDG-PET in the suspicion of recurrent ovarian carcinoma based on elevated tumor marker serum levels. Clin Positron Imag 2000;3(6):231–6.
  62. Nakamoto Y., Saga T., Ishimori T. et al. Clinical value of positron emission tomography with FDG for recurrent ovarian cancer. Am J Roentgenol 2001;176(6):1449–54.
  63. Delbeke D., Martin W.H. Positron emission tomography imaging in oncology. Radiol Clin North Am 2001;39:883–917.
  64. Takekuma M., Maeda M., Ozawa T. et al. Positron emission tomography with <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. Int J Clin Oncol 2005;10:177–81.
  65. Khan N., Oriuchi N., Yoshizaki A. et al. Diagnostic accuracy of FDG PET imaging for the detection of recurrent or metastatic gynecologic cancer. Ann Nucl Med 2005;19(2):137–45.
  66. Ebina Y., Akashi D., Takeda M. et al. Clinical impact of FDG-PET for recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 2004;22(14):5124.
  67. Cho S.M., Ha H.K., Byun J.Y. et al. Usefulness of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. Am J Roentgenol 2002;179(2):391–5.
  68. Nanni C., Rubello D., Farsad M. et al. (18)F-FDG PET/CT in the evaluation of recurrent ovarian cancer: a prospective study on forty-one patients. Eur J Surg Oncol 2005;31:792–7.
  69. Gu P., Pan L.L., Wu S.Q. et al. CA 125, PET alone, PET-CT, CT and MRI in diagnosing recurrent ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol 2009;71(1):164–74.
  70. Havrilesky L.J., Kulasingam S.L., Matchar D.B., Myers E.R. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;97:183–91.
  71. Shibata K., Uno K., Matuso Y. et al. Usefulness and clinical application of FDG PET for assessment of early recurrent epithelial ovarian cancer. J Nucl Med 2006;47(1):225.
  72. Yen T.C., Lai C.H. Positron emission tomography in gynecologic cancer. Semin Nucl Med 2006;36:93–104.
  73. Sironi S., Messa C., Mangili G. et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: correlation with histologic findings. Radiology 2004;233:433–40.
  74. Wahl R.L. Why Nearly All PET of abdominal and pelvic cancers will be performed as PET/CT. J Nucl Med 2004;45(1):82–95.
  75. Barranger E., Kerrou K., Petegnief Y. et al. Laparoscopic resection of occult metastasis using the combination of FDG-positron emission tomography/computed tomography image fusion with intraoperative probe guidance in a woman with recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;96:241–4.
  76. Musto A., Zamagni C., Castellucci P. et al. Early response evaluation to neoadjuvant chemotherapy by FDG PET in patients with advanced ovarian cancer: Preliminary analysis. J Nucl Med 2006;47(1):460.
  77. Delgado Bolton R.C., Izarduy L.P., Carreras Delgado J.L. Positron emission tomography and positron emission tomography / computed tomography in the evaluation of response to chemotherapy. Cancer Chemother Rev 2008;3(2):77–86.
  78. Zimny M. Ovarian cancer. In: PET and PET-CT in oncology. Oehr P., Biersack H.J., Coleman R.E., eds. Berlin: Springer-Berlag, 2004. P. 226–35.
  79. Avril N., Sassen S., Schmalfeldt B. et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. J Clin Oncol 2005;23(30):7445–53.
  80. Nishiyama Y., Yamamoto Y., Kanenishi K. et al. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. Eur J Nucl Med Mol Imag 2008;35(2):287–95.
  81. Kurosaki H., Oriuchi N., Okazaki A. et al. Prognostic value of FDG-PET in patients with ovarian carcinoma following surgical treatment. Ann Nucl Med 2006;20(3):171–4.
  82. Messa C., Bettinardi V., Picchio M. et al. PET/CT in diagnostic oncology. Q J Nucl Med Mol Imag 2004;48:66–75.
  83. Townsend D.W., Carney J., Yap J.T., Hall N.C. PET/CT today and tomorrow. J Nucl Med 2004;45:4–14.
  84. Ben-Haim S., Eil P. <sup>18</sup>F-FDG PET and PET/CT in the evaluation of cancer treatment response. J Nucl Med 2009;50(1):88–99.

## Информативность некоторых показателей эндокринного гомеостаза в формировании групп риска по развитию рака эндометрия

Ю.С. Сидоренко, Э.А. Шурыгина, О.Г. Шишкина, В.В. Горобцова  
ФГБУ РНИОИ Минздравоохранения России, Ростов-на-Дону

Контакты: Ольга Геннадьевна Шишкина O-K\_@mail.ru

Под наблюдением находились 25 пациенток с атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ) и 55 больных раком эндометрия (РЭ) I–II стадии. Средний возраст пациенток —  $44,3 \pm 2,1$  года. Контрольная группа состояла из 20 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. До лечения у пациенток исследовано содержание в крови аденокортикотропного гормона и кортизола радиометрическим методом, а также количество экскретируемых за сутки кортизола, кортизона, тетрагидрокортизола, тетрагидрокортизона, 11-окси-17-кетостероидов, эстрогена, эстрадиола, эстриола, прегнандиола общепринятыми классическими методами исследования.

Установлено, что у больных с АГЭ и РЭ в 70% случаев характер нарушения синтеза и метаболизма половых и аденокортикоидных гормонов и степень их выраженности совпадают, что свидетельствует о целесообразности использования этих данных для формирования групп риска развития РЭ у пациенток с АГЭ позднего репродуктивного периода.

**Ключевые слова:** атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, эстрогены, кортикостероиды

### Informative value of some endocrine homeostatic parameters in the formation of endometrial cancer risk groups

Yu.S. Sidorenko, E.A. Shurygina, O.G. Shishkina, V.V. Gorobtsova

Rostov Oncology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of Russia, Rostov-on-Don

Twenty-five patients with atypical endometrial hyperplasia (AEH) and 90 patients with Stages I-II endometrial cancer (EC) were followed up. The patients' mean age was  $44.3 \pm 2.1$  years. A control group consisted of 20 healthy women matched for age. Before treatment, the authors determined the blood levels of adrenocorticotropic hormone and cortisol by radiometric assay and the content of daily excreted cortisol, cortisone, tetrahydrocortisol, tetrahydrocortisone, 11-hydroxy-17-ketosteroids, estrone, estradiol, and pregnanediol by the conventional classical studies.

The nature of the impaired synthesis and metabolism of sex and adrenocorticoid hormones and their degree have been found to coincide, which suggest that it is expedient to use these findings to form EC risk groups in patients with AEH in the late reproductive period.

**Key words:** atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, estrogens, corticosteroids

#### Введение

К настоящему времени пересмотрена точка зрения на рак эндометрия (РЭ) как на онкологическое заболевание с благоприятным течением и прогнозом. По сводным данным Международной организации акушеров и гинекологов (FIGO), 5-летнего излечения при РЭ удается добиться только у 67,7% больных, в то время как 22,4% пациенток погибают в первые 5 лет от рецидивов и метастазов опухоли [1, 2].

В перспективе вряд ли наступят существенные сдвиги в снижении смертности от РЭ только за счет совершенствования методов лечения [2]. В связи с этим вопросы этиологии и патогенеза, уточняющего диагноза, дифференциальной диагностики предрака и РЭ вызывают интерес с самых разных позиций изучения данной проблемы. Одной из важных задач является выявление лиц повышенного риска развития РЭ. Особое внимание в этом плане уделяется методам

ранней диагностики таких заболеваний, как атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), очаговый аденоматоз, аденоматозные полипы. Эти заболевания относятся к группе предраковых заболеваний матки. Центральное место среди них занимает АГЭ, являющаяся одним из основных факторов риска развития РЭ [3–6]. Риск малигнизации АГЭ в высокодифференцированный рак составляет 29–57% [7]. J.V. Lacey et al. [8] прогнозируют относительный риск развития эндометриальной аденокарциномы, классифицируя гиперплазию эндометрия в соответствии со степенью проявления ядерной атипии. По данным этих авторов, риск прогрессирования при простой гиперплазии (без атипии) составляет 2%, при комплексной (с атипией) — 2,8%, при АГЭ — от 14 до 48%. Одновременно результаты исследований I.L. Hecht et al. [9] свидетельствуют о том, что при всех формах гиперплазии эндометрия выявляются очаги интраэпителиальной неоплазии.

плазии: при простой — в 10%, при сложной — в 27%, при АГЭ — в 63% случаев.

Процесс преобразования нормального эндометрия в рак выглядит следующим образом: гиперплазия без атипии → АГЭ → интраэпителиальная гиперплазия → рак [5]. Согласно данной схеме, отражающей последовательность развития гиперплазии, именно цитологическая атипия является значимым индикатором возможности перехода гиперпластических процессов в карциному. Однако ее обнаружение в переходных и сомнительных случаях представляет определенные трудности, что связано с преобладанием в значительном числе АГЭ доброкачественных изменений в тканях эндометрия [10–12].

С учетом сущности основных патогенетических механизмов развития гиперплазии и РЭ, а также взаимосвязи различных гормонов во влиянии на эти процессы интерес представляет изучение особенностей нарушения эндокринно-метаболического статуса, сопоставление характера их проявления и степени выраженности у пациенток с АГЭ и РЭ еще в дооперационном периоде.

При этом не следует забывать, что не только половые стероиды имеют отношение к пролиферативным процессам и изменению их онкогенного потенциала. Не меньшую роль при этом играют адаптационные факторы, и прежде всего — глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников. Они обеспечивают состояние общего гомеостаза, иммуногенеза и стероидного равновесия в организме, контролируют в различных органах и тканях скорость клеточной пролиферации и апоптоза [13, 14].

**Цель исследования** — изучение состояния синтеза и метаболизма половых и надпочечниковых гормонов при АГЭ и РЭ, сопоставление сходства и различий в изменении направленности этих процессов и степени выраженности их в сравнении с нормой, оценка информативности полученных данных в формировании групп повышенного риска развития РЭ.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 80 пациенток позднего репродуктивного периода (от 36 до 46 лет), средний возраст —  $44,3 \pm 2,1$  года. В зависимости от установленного диагноза все обследованные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 25 пациенток с диагнозом АГЭ, во 2-ю — 55 больных с гистологически верифицированным диагнозом аденокарцинома эндометрия I–II степени. Контрольная группа была представлена 20 здоровыми женщинами сопоставимого возрастного периода.

У всех больных до лечения изучали содержание надпочечниковых гормонов (АКТГ) и кортизола в периферической крови радиометрическим методом, а также уровни экскретируемых с суточной мочой кор-

тизола, кортизона, тетрагидрокортизола, тетрагидрокортизона, тетрагидро-11-дезоксикортизола, 11-гидроксилированных 17-кетостероидов, эстрогена, эстрадиола, эстриола, прегнандиола, определяемые общепринятыми биохимическими методами. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерного пакета программ Statistica 6.0, при проведении оценки достоверности руководствовались t-критерием Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Результаты анализа свидетельствуют о том, что РЭ, так же как и АГЭ, у больных позднего репродуктивного периода развивается на фоне ярко выраженного нарушения продукции кортикостероидов и половых гормонов.

Неполноценность синтеза половых стероидов у пациенток обеих обследуемых групп проявляется, в частности, в статистически достоверном снижении по сравнению с данными группы здоровых женщин продукции эстрогенов за счет всех фракций, уменьшении уровня основного андрогенного метаболита — андростерона и главного продукта превращения прогестерона — прегнандиола (табл. 1). При этом следует обратить особое внимание на нарушение существующего в норме соотношения между основными представителями половых стероидов и смещении равновесия между ними. Повышение величины коэффициента эстрадиол/прегнандиол с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) в обеих группах характеризует состояние относительной гиперэстрогемии — основного фактора, который при отсутствии антиэстрогенного влияния прогестерона может служить фоном последовательного развития гиперплазии и рака [15–17].

Кроме того, как при РЭ, так и при АГЭ у большинства обследуемых имеет место нарушение равновесия между отдельными формами женских половых гормонов с преобладанием эстриольной фракции, которая, как известно, в случае повышенного уровня проявляет свойства достаточно активного агониста эстрадиола, поскольку служит стимулятором гиперпластических процессов в эндометрии [18]. Не исключено также, что эстриольная фракция в виде гидроксипроизводного соединения эстрогенов могла включать в свой состав и катехолэстрогены, превращение которых в дальнейшем в катехолэстроген-ортохиноны индуцирует генотоксический вариант гормонального канцерогенеза [19, 20].

Таким образом, в позднем репродуктивном периоде у значительного числа больных РЭ и АГЭ могут иметь место оба варианта эстрогензависимого канцерогенеза: усиление клеточной пролиферации за счет относительного повышения уровня эстрадиола, не имеющего противодействия со стороны прогестерона, и токсического повреждения генетического апоптоза

Таблица 1. Сравнительная оценка уровня половых гормонов у пациенток с АГЭ и РЭ

Гормоны	АГЭ (n = 25)	РЭ (n = 55)	Контрольная группа (n = 20)	
	Фаза оварийного цикла			
	без учета фазы	без учета фазы	фолликулиновая	лютеиновая
Эстрогены, нмоль/сут:				
эстрон (Э1)	6,30 ± 0,61 *, **, ***	9,01 ± 0,86 *	17,50 ± 1,79	22,02 ± 2,40
эстрадиол (Э2)	3,87 ± 0,41 *, **	5,30 ± 0,46 *	8,75 ± 0,78	18,70 ± 1,62
эстриол (Э3)	14,30 ± 1,38 **	12,61 ± 1,12 **	14,35 ± 1,46	21,00 ± 2,02
Сумма	24,50 ± 2,60 *, **	26,90 ± 2,30 *, **	41,00 ± 3,80	61,70 ± 5,60
Андростерон (А), мкмоль/сут	4,23 ± 0,39 *, **	5,45 ± 0,51 *, **	10,01 ± 0,90	9,10 ± 0,73
Этиохоланолон (Эт), мкмоль/сут	8,00 ± 0,81	6,63 ± 0,56	8,30 ± 0,76	7,80 ± 0,65
Прегнандиол (Пр), мкмоль/сут	1,30 ± 0,15 *, **	1,06 ± 0,09 *, **	2,36 ± 0,10	6,61 ± 0,62
(Э1 + Э2)/Э3	0,71 ± 0,08 *, **, ***	1,13 ± 0,09 *, **	1,82 ± 0,12	1,93 ± 0,14
Э2/Пр	6,92 ± 0,51 *, **	5,01 ± 0,43 *, **	3,73 ± 0,29	2,83 ± 0,22
А/Эт	0,53 ± 0,06 *, **	0,83 ± 0,06 *, **	1,20 ± 0,10	1,18 ± 0,08

\* Достоверность различий с данными нормы фолликулиновой фазы цикла; \*\* достоверность различий с данными нормы лютеиновой фазы цикла; \*\*\* достоверность различий с данными нормы фолликулиновой и лютеиновой фазы цикла.

клетки (возрастание коэффициента (Э1 + Э2)/Э3 выше нормы в среднем в 1,7–2,6 раза). Отклонение метаболизма от нормы у пациенток обеих групп наблюдалось и со стороны андрогенов: соотношение между андростероном и этиохоланолоном было смещено в сторону последнего. Одновременно нарушение продукции половых стероидов и их метаболизма у большинства обследуемых больных независимо от наличия у них АГЭ или РЭ сопровождалось состоянием гиперкортицизма. Это состояние в обеих группах характеризовалось повышением в среднем в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нормой содержания кортизола в периферической крови и в 1,5 раза — в суточной моче, возрастанием в среднем в 2–2,6 раза ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) количества непосредственного предшественника кортизола в цепи его синтеза — 11-дезоксикортизола, который мы определяли в виде его тетрагидроформ, увеличением в среднем в 1,8 раза абсолютного содержания свободных форм 17-окси-

кортикостероидов, а также статистически достоверным ( $p < 0,05$ ) усилением при РЭ и тенденцией к повышению при АГЭ — АКТГ (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствовали также о замедлении трансформации кортизола в кортизон в обеих группах, неполном использовании 11-дезоксикортизола для синтеза кортизола, на что указывали снижение более чем в 1,5 раза коэффициента F/THS ( $p < 0,005$ ) и повышение уровня свободных 17-оксикортикостероидов, что согласно современным представлениям связано с недостаточной активностью сульфотрансферазы и глюкуроналтрансферазы [20].

Некоторые показатели гипофиз-адренкортикальной системы по направленности отклонений от нормы или по степени их выраженности сопряжены с характером патологического процесса. Так, достоверное повышение концентрации в крови АКТГ отмечено только при РЭ. Абсолютное количество кортизола при РЭ было выше ( $p < 0,01$ ), а у больных

Таблица 2. Сравнительная оценка уровня гормонов гипофиз-адренкортикальной системы у пациенток с АГЭ и РЭ

Гормоны	АГЭ (n = 25)	РЭ (n = 55)	Контрольная группа (n = 20)
<b>В крови:</b>			
АКТГ, пг/мл	99,00 ± 7,30 $p_N > 0,05$ ; $p_1 > 0,05$	115,80 ± 7,00 $p_N < 0,05$	80,00 ± 6,80
Кортизол (F), нмоль/л	474,00 ± 48,00 $p_N < 0,05$ ; $p_1 > 0,10$	479,70 ± 38,10 $p_N < 0,05$	371,20 ± 20,30
<b>В моче, мкмоль/сут:</b>			
Кортизол (F)	0,99 ± 0,08 $p_N < 0,01$ ; $p_1 > 0,10$	1,13 ± 0,09 $p_N < 0,001$	0,68 ± 0,05
Кортизон (E)	0,67 ± 0,05 $p_N < 0,01$ ; $p_1 < 0,001$	1,16 ± 0,10 $p_N < 0,01$	0,84 ± 0,06
Тетрагидрокортизол (ТНФ)	4,00 ± 0,31 $p_N < 0,01$ ; $p_1 > 0,10$	3,30 ± 0,31 $p_N > 0,05$	2,70 ± 0,20
Тетрагидрокортизон (ТНЕ)	5,56 ± 0,51 $p_N > 0,10$ ; $p_1 > 0,10$	5,80 ± 0,50 $p_N > 0,10$	5,30 ± 0,46
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (ТНС)	1,31 ± 0,11 $p_N < 0,01$ ; $p_1 > 0,10$	1,64 ± 0,15 $p_N < 0,001$	0,64 ± 0,05
11-окси-17-кетостероиды (11-ОН-17-КС)	3,15 ± 0,11 $p_N > 0,10$ ; $p_1 < 0,05$	4,38 ± 0,36 $p_N < 0,001$	2,80 ± 0,20
Дегидроэпиандростерон (ДЭА)	3,53 ± 0,30 $p_N > 0,10$ ; $p_1 > 0,10$	4,20 ± 0,45 $p_N > 0,10$	3,70 ± 0,36
17-ОКС сумма	19,80 ± 1,90 $p_N > 0,05$ ; $p_1 > 0,10$	18,10 ± 1,60 $p_N > 0,05$	15,00 ± 1,20
17-ОКС свободные	1,77 ± 0,15 $p_N < 0,01$ ; $p_1 > 0,10$	1,65 ± 0,12 $p_N < 0,001$	1,01 ± 0,10
F/E	1,48 ± 0,15 $p_N < 0,001$ ; $p_1 < 0,01$	0,98 ± 0,05 $p_N < 0,05$	0,81 ± 0,07
F/ТНФ	0,25 ± 0,02 $p_N > 0,10$ ; $p_1 < 0,01$	0,34 ± 0,02 $p_N < 0,01$	0,25 ± 0,02
E/ТНЕ	0,12 ± 0,02 $p_N > 0,05$ ; $p_1 < 0,01$	0,20 ± 0,02 $p_N < 0,05$	0,15 ± 0,01
F/ДЭА	0,28 ± 0,02 $p_N < 0,01$ ; $p_1 > 0,10$	0,26 ± 0,03 $p_N > 0,05$	0,18 ± 0,02
F/ТНС	0,75 ± 0,05 $p_N < 0,05$ ; $p_1 > 0,10$	0,68 ± 0,07 $p_N < 0,01$	1,05 ± 0,10
17-ОКС (свободные) 17-ОКС (сумма)	9,00 ± 0,85 $p_N < 0,05$ ; $p_1 > 0,10$	9,10 ± 0,74 $p_N < 0,05$	6,70 ± 0,05

Примечание.  $p_N$  — достоверность различий с нормой;  $p_1$  — достоверность различий между АГЭ и РЭ.



АГЭ ниже ( $p < 0,01$ ) нормы, величина ТНФ у больных РЭ находилась в пределах колебаний нормы, а при АГЭ превышала ее ( $p < 0,001$ ). Уровень экскреции 11-оксигинированных форм 17-кетостероидов у больных РЭ в среднем был более чем в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) выше нормы, а при АГЭ — находился в пределах нормы. Соотношение F/FHS при РЭ — выше нормы, а у пациенток с АГЭ — соответствовало норме.

Тем не менее из 17 изучаемых нами показателей, характеризующих гипофиз-адренокортикальную систему, 12 по среднему уровню у больных обеих групп статистически не различались ( $p > 0,1$ ).

Среди параметров, характеризующих содержание половых гормонов в суточной моче и состояние их метаболизма при РЭ и АГЭ, из 10 по абсолютному

уровню совпадает 7. Иными словами, абсолютный уровень изучаемых гормонов и характер их изменения по отношению к показателям контрольной группы при РЭ и АГЭ совпадает в 70 % случаев.

### Заключение

Полученные данные отражают наличие общих патогенетических факторов со стороны изменения уровня половых стероидов и гормонов гипофиз-адренокортикальной системы в формировании и развитии РЭ и АГЭ и свидетельствуют о целесообразности использования этих данных одновременно с клиническими показателями для формирования групп риска развития РЭ в позднем репродуктивном периоде среди пациенток с АГЭ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баринов В.В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия. Материалы 5-й Российской онкологической конференции, Москва, 27–29 ноября 2001. Российский онкологический www-сервер. Конференция <http://www.gosoncweb.ru/conference.htm>
2. Озолина Л.А., Финковская А.В., Коваленко Ф.Ф. Генетические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. Рос вестн акуш-гинекол 2003;(6):23–6.
3. Ковязин В.А. Иммунохимическое исследование пролиферативных, гиперпластических и неопластических процессов в эндометрии женщин. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
4. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. Биохимия 2000;65(1):5–33.
5. Пронин С.П., Андреева Ю.Ю., Новикова Е.Г. и др. Клиническая значимость морфологической классификации интрапластических процессов эндометрия. Рос онкол журн 2010;(6):49–51.
6. Horn L.C., Schnurbusch W., Hentschel B. et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. Int J Gynecol Cancer 2004;14;(2):348–53.
7. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999.
8. Lacey J.V. Jr., Jogged O.B., Ronnett B.M. et al. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. Br J Cancer 2008;98;1:45–53.
9. Hecht I.L., Mutter G.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. J Clin Oncol 2006;24(29):4783–91.
10. Духин А.О., Хачатрян Л.Т., Шапиевский Б.М. Дифференцированный выбор метода лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде. Акуш гинекол 2008;(5):359–67.
11. Завалишина Л.Э. Молекулярно-биологические факторы инвазивного роста и метастазирования при морфологическом исследовании. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
12. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., 2005.
13. Moran T., Rug S., Mikosz C.H. et al. The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human mammary epithelial cells. Cancer Res 2000;60(4):867–72.
14. Xu-Ming-Jung, Fang Geno-En, Zin Vu-Sian, Song Ziang-Nian. Effect of glucocorticoid on proliferation differentiation and glucocorticoid receptor expression in human ovarian carcinoma cell line 3 AO. Acta Pharmacol Sci 2002;23;(9):819–23.
15. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб., 2002.
16. Вихляева Е.А. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2006.
17. Cavalieri E.L., Rogan E.C., Chakrarti J. Inhibition of cancer and other diseases by catechol orthoquinones: a unifying mechanism. Cell Moll Life Sci 2002; 59:665–81.
18. Katzenellenboger B.S. The structural pervasiveness of estrogenic activity. Environ Health Perspect 1995;103:99–101.
19. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Пустыльник В.О. и др. Полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин, больных раком эндометрия, с различной массой тела. Акуш гинекол 2008;(6):49–53.
20. Коломиец Л.А. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск, 2007.

### Состояние баланса половых стероидов у больных раком тела матки молодого возраста

Э.А. Шурыгина, О.Г. Шишкина, В.В. Горобцова  
 ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону

Контакты: Ольга Геннадьевна Шишкина O-K\_@mail.ru

Изучены особенности баланса половых стероидов у 87 больных раком тела матки до лечения. Первую группу составили 32 пациентки в возрасте до 35 лет, вторую — 55 больных в возрасте 38–45 лет. На фоне снижения экскреции абсолютных уровней эстрогенов, прогестинов, андрогенов в обеих группах в первой группе были выявлены смещения равновесия эстрогенных фракций в сторону преобладания суммы эстрона и эстрадиола над эстриолом. Во второй группе в соотношении эстрогенных фракций доминирующим явился эстриол. У больных обеих групп зарегистрировано уменьшение количества прегнандиола со смещением равновесия эстрадиол/прегнандиол в пользу эстрадиола.

**Ключевые слова:** рак тела матки, репродуктивный период, половые гормоны, эстрон, эстрадиол, прегнандиол

#### State of the balance of sexual steroids in the patients with cancer of the body of the uterus of young age

E.A. Shurygina, O.G. Shishkina, V.V. Gorobtsova  
 Federal State Budgetary Institution Rostov Cancer Research Institute of Oncology,  
 Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Rostov-on-Don

Peculiar properties of balance of sexual steroids prior to medical treatment are studied on 87 patients sick of uterus cancer. The first group consists of 32 women younger than 35 years, the second — of 55 patients aged 38–45 years. Along with decrease of excretion of the absolute level of estrogens, progestins, and androgens in both groups, in the first group the balance deviations of estrogen fractions towards prevalence of the sum of estron and estradiol over estriol are revealed. In the second group (38–45 years) estriol is dominating in the ratio of estrogenic fractions. In both groups the quantity of pregnandiol is reduced along with shift of balance estradiol / pregnandiol towards estradiol.

**Key words:** cancer of uterus, reproductive period, sexual hormones, estron, estradiol, pregnandiol

#### Введение

В структуре заболеваний женских половых органов рак тела матки (РТМ) занимает 1-е место [1, 2]. В последние годы отмечается наибольшая скорость роста числа больных РТМ среди молодых женщин [3–5].

Участие эстрогенов в развитии РТМ общепризнано и рассматривается как один из ведущих этиологических факторов его возникновения [6, 7].

В последнее время доказано, что эстрогены участвуют в канцерогенезе не только в качестве стимуляторов пролиферации, но и как реализаторы генотоксического канцерогенеза, которыми являются такие метаболиты эстрона и эстрадиола, как катехолэстрогены и 16 $\alpha$ -ОНЕ<sub>1</sub>, относящиеся к агрессивным гормонам [7, 8]. В настоящее время эти исследования продолжаются.

Одновременно не утрачена актуальность изучения соотношения отдельных фракций классических эстрогенов, состояния их равновесия с метаболитами прогестерона и андрогенных гормонов, которые блокируют синтез рецепторов и способны ингибировать ароматазу — фермент превращения андрогенов в эстрогены, как на периферии, так и в самих яйцниках [9].

Подобные исследования представляют интерес прежде всего у молодых больных РТМ, в связи с тем

что единичные сообщения по этому вопросу характеризуются противоречивостью [6, 10, 11], а состояние баланса половых стероидов у пациенток с РТМ в возрасте до 35 лет не исследовалось вовсе.

#### Материалы и методы

С учетом общепринятой системы градации по возрастным интервалам [12] все 87 больных РТМ репродуктивного периода были разделены на 2 группы. Первую группу составили 32 женщины активной фазы репродуктивного периода (до 35 лет включительно), вторую — 55 пациенток поздней фазы репродуктивного периода (38–45 лет).

В каждой группе до лечения были изучены уровни экскретируемых за сутки эстрона, эстрадиола, эстриола с вычислением их суммы, количество прегнандиола, андростерона, этиохоланолона, определяемых общепринятыми биохимическими методами: эстрогены — классическим методом Брауна (1955), метаболиты андрогенов — методом Dingemans (1952) в модификации С.П. Зелинского (1962), прегнандиол — методом В.П. Клопера (1962).

В обеих группах исследовали состояние равновесия эстрогенных фракций между собой, а также соотношение их с андрогенами и прегнандиолом.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью компьютерного пакета программ Statistica 6.0, оценка достоверности проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

По мнению некоторых авторов [13], суточная экскреция стероидных гормонов представляет наиболее ценный показатель состояния их синтеза и метаболизма.

## Результаты

В обеих группах у большинства больных РТМ отмечено снижение уровня экскреции половых стероидов различной степени выраженности, в зависимости от принадлежности пациенток к активной или поздней фазе репродуктивного периода (см. таблицу).

Так, у больных активной формы репродуктивного периода (до 35 лет) сумма эстрогенов и каждая из составляющих ее фракций были статистически достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в обеих фазах овариального цикла практически здоровых женщин. Средняя величина экскретируемых эстронов и эстрадиола в сравнении с соответствующим уровнем их у здоровых пациенток в фолликулиновой фазе овариального цикла

была ниже в 1,4 раза, а количество эстриола — в 1,9 раза. По сравнению с показателями здоровых женщин, обследуемых в лютеиновой фазе, у больных данной группы уровень эстрадиола был снижен в среднем в 1,7 раза, а содержание эстронов и эстриола — в 2,2 и 2,1 раза соответственно.

У пациенток позднего репродуктивного периода (38–45 лет) экскреция суммарных эстрогенов уменьшена в 1,5 раза по сравнению с соответствующими показателями группы здоровых женщин фолликулиновой фазы овариального цикла. Это обусловлено в основном снижением уровней эстронов (в 1,9 раза) и эстрадиола (в 1,7 раза). На этом фоне наблюдается лишь тенденция к снижению количества эстриола ( $p > 0,05$ ).

Еще более наглядные изменения со стороны эстрогенов отмечены в позднем репродуктивном периоде у больных РТМ при сравнении их с таковыми здоровых женщин в лютеиновой фазе: уровень эстронов снижен в среднем в 2,4 раза, эстрадиола — в 3,5 раза, эстриола — только в 1,75 раза.

Таким образом, на фоне уменьшения продукции эстрогенов у большинства больных РТМ репродуктив-

Особенности экскреции половых стероидов при РТМ в зависимости от принадлежности больных к активной или поздней фазе репродуктивного периода

Гормоны	Группа					
	1-я (до 35 лет)	Контроль (до 35 лет)		2-я (38–45 лет)	Контроль (38–45 лет)	
	Фаза цикла					
	без учета	I	II	без учета	I	II
Эстрогены, нмоль/сут:						
эстрон (Э1)	5,86* ± 0,52**	8,40 ± 0,78	13,03 ± 1,20	9,01* ± 0,86	17,50 ± 1,73	22,02 ± 2,40
эстрадиол (Э2)	5,96* ± 0,34**	8,06 ± 0,72	10,20 ± 1,04	5,30* ± 0,46	8,75 ± 0,78	18,70 ± 1,62
эстриол (Э3)	10,10* ± 0,90**	18,90 ± 1,65	23,63 ± 2,20	12,61** ± 1,64	14,35 ± 1,46	21,00 ± 2,02
Сумма	22,10* ± 1,93**	34,01 ± 3,20	45,80 ± 4,10	26,90* ± 2,30**	41,00 ± 3,80	61,70 ± 5,60
Андростерон (А), мкмоль/сут	7,42* ± 0,51	10,15 ± 1,02	8,30 ± 0,78	5,45* ± 0,51**	10,01 ± 0,90	9,10 ± 0,73
Этиохоланолон (Эт), мкмоль/сут	7,58 ± 0,65	9,34 ± 0,84	7,50 ± 0,60	6,63 ± 0,56	8,30 ± 0,76	7,80 ± 0,65
Прегнандиол (Пр), мкмоль/сут	1,60* ± 0,14**	2,64 ± 0,19	6,82 ± 0,64	1,06* ± 0,09**	2,36 ± 0,10	6,61 ± 0,62
(Э1 + Э2) / Э3	1,20* ± 0,08	0,84 ± 0,06	0,96 ± 0,07	1,13* ± 0,09**	1,82 ± 0,12	1,93 ± 0,14
Э2 / Пр	3,80* ± 0,23**	3,03 ± 0,21	1,50 ± 0,13	5,01* ± 0,43**	3,73 ± 0,29	2,83 ± 0,22
(Э1 + Э2) / (А + Эт)	0,80** ± 0,06	0,84 ± 0,07	1,51 ± 0,13	1,18* ± 0,10**	1,46 ± 0,12	2,40 ± 0,21
А / Эт	0,97 ± 0,08	1,09 ± 0,09	1,10 ± 0,09	0,83* ± 0,06**	1,20 ± 0,10	1,18 ± 0,08

\* Достоверность различий с данными I фазы цикла; \*\* достоверность различий с данными II фазы цикла.

ного периода получены принципиальные различия, касающиеся распределения отдельных эстрогенных фракций в зависимости от принадлежности больных к активной (1-я группа) или поздней (2-я группа) фазе репродуктивного периода. Если у лиц в возрасте до 35 лет дефицит суммы эстрогенов обусловлен в основном снижением уровня эстриола, то в возрастной группе 38–45 лет сумма женских половых гормонов снижена в большей степени за счет активных форм — эстрона и эстрадиола.

Выявленная закономерность подтверждается в обеих возрастных группах и величиной коэффициента  $(\text{Э1} + \text{Э2})/\text{Э3}$ . В активной фазе репродуктивного периода (до 35 лет) он был достоверно ниже, чем у здоровых пациенток, главным образом, при сравнении с данными фолликулиновой фазы овариального цикла. У больных поздней фазы репродуктивного периода (38–45 лет) этот коэффициент был выше нормального в среднем в 1,6–1,7 раза.

Другими словами, в 1-й возрастной группе репродуктивных больных РТМ происходило смещение равновесия между активными формами эстрогенов и эстриолом в пользу активных фракций. Во 2-й возрастной группе доминирующим являлся эстриол.

С учетом известной роли активных фракций эстрогенов в процессах усиления клеточной пролиферации в органах-мишенях объяснимо проонкогенное значение сдвига равновесия между эстрогенными фракциями в сторону активных соединений в 1-й группе больных РТМ.

На первый взгляд, не понятно значение смещения равновесия эстрогенных фракций в пользу эстриола у пациенток позднего репродуктивного периода, поскольку активность последнего во много раз меньше, чем активность эстрадиола. На протяжении длительного времени его даже рассматривали в качестве антиэстрогенного фактора. Однако затем было установлено, что при увеличении абсолютной или относительной концентрации эстриола биологический эффект его становится равным эстрадиолу [14, 15].

Кроме того, химическая структура эстриола схожа с таковой неклассических катехолэстрогенов, те и другие являются гидроксиметаболитами активных эстрогенов [16], и не исключено, что именно за счет неклассических аналогов эстриола нами было обнаружено преобладание эстриола над эстроном и эстрадиолом.

Возможно, в поздней фазе репродуктивного периода у части больных РТМ начинает развиваться генотоксический эстроген-индуцированный канцерогенез в противовес промоторному гормональному канцерогенезу, стимулирующему злокачественный рост у пациенток с РТМ, которые относятся к активной фазе репродуктивного периода. Однако этот вопрос нуждается в проведении специальных дополнительных исследований.

Общим для обеих возрастных подгрупп РТМ было снижение уровня прегнандиола. У пациенток до 35-летнего возраста экскреция прегнандиола по сравнению с таковой в фолликулиновую фазу была снижена в 1,7, а по сравнению с данными лютеиновой фазы — в 4,3 раза. В возрастной группе 38–45 лет это нарушение проявлялось в большей степени: по сравнению с группой здоровых в фолликулиновой фазе количество прегнандиола было уменьшено в 2,2 раза, а по сравнению с данными лютеиновой фазы — в 6 раз. Данные результаты подтверждает и коэффициент отношения эстрадиола к прегнандиолу. Его величина свидетельствует о четком превалировании эстрадиола над прегнандиолом, особенно при сравнении с данными лютеиновой фазы, в 1-й группе больных в среднем в 2,5 раза и во 2-й — при сравнении с данными в обеих фазах — в среднем в 1,4 и 1,8 раза соответственно.

У больных РТМ позднего репродуктивного периода (38–45 лет) эстрадиол не только доминировал над прегнандиолом в обеих фазах овариального цикла, но и являлся преобладающим совместно с эстроном над суммой андростерона и этиохоланолона — в среднем в 1,3 и в 2 раза.

У пациенток 1-й группы (до 35 лет) диссонанс между эстрогенами и андрогенами наблюдался лишь при сравнении этих величин с данными лютеиновой фазы здоровых пациенток, где коэффициент отношения суммы эстрона и эстрадиола к сумме андростерона и этиохоланолона превысил соответствующий показатель практически здоровых женщин в среднем в 1,9 раза, между тем как при сравнении с данными фолликулиновой фазы величины этого коэффициента были сопоставимыми.

Еще одно отличие, на которое следует обратить внимание, — соотношение андростерона и этиохоланолона в обеих группах. Анализ результатов исследования показал, что данные метаболиты в 1-й группе находились в состоянии равновесия, одновременно во 2-й группе преобладающим в среднем в 1,5 раза был андростерон (он, как известно, является основным 5 $\alpha$ -метаболитом тестостерона, который, возможно, из-за снижения активности ароматазы в процессе синтеза эстрогенов накапливался в виде промежуточного продукта). Для изучения причин, лежащих в основе наблюдаемых нарушений баланса половых стероидов, необходимо проведение дальнейших исследований.

## Выводы

1. У большинства больных РТМ репродуктивного периода снижено количество экскретируемых с мочой половых стероидов: эстрогенов, андрогенов, прогестинов.
2. В большинстве случаев при РТМ нарушен баланс половых стероидов, направленность и степень выраженности которого в значительной мере корре-



лируется с принадлежностью больных к активной (до 35 лет) или поздней (38–45 лет) фазе репродуктивного периода.

3. У пациенток в возрасте до 35 лет сдвинуто равновесие эстрогенных фракций в сторону преобладания суммы эстрона и эстрадиола над эстриолом.

4. В возрастной группе больных от 38 до 45 лет в соотношении эстрогенных фракций доминирует эстриол.

5. Независимо от принадлежности больных РТМ к активной или поздней фазе репродуктивного периода

уменьшена экскреция прегнандиола, в соотношении его с эстрадиолом преобладающим является эстрадиол.

6. У больных позднего репродуктивного периода в отношении суммы эстрона и эстрадиола к сумме андростерона и этиохоланолона доминируют андрогенные метаболиты, в основном за счет андростерона. У пациенток активной фазы репродуктивного периода превалирование андрогенов над эстрогенами имеет место лишь при сравнении с данными показателями лютеиновой фазы здоровых женщин.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2000 году. М., 2001.
2. Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
3. Вишневская Е.Е., Океанов А.Е., Литвинов Т.М. Эпидемиологические аспекты, диагностика и лечение дисплазии шейки матки с учетом анализа ошибок в их распознавании. Методические рекомендации. Минск, 2001.
4. Вишневская Е.Е., Пересада О.А., Антоненкова Н.Н., Курьян Л.М. Возможности селективного скрининга опухолей органов женской репродуктивной системы в Республике Беларусь. Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Минск, 2004. С. 217–20.
5. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Брюзгин В.В. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. Гинекология 2005;7(31):170–3.
6. Коломиец Л.А. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск, 2007.
7. Киселев В.И. Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М., 2008. С. 53–86.
8. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2000.
9. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., 1998.
10. Сидоренко Ю.С. Гормонально-метаболические нарушения при раке тела матки. Ростов-на-Дону, 1996.
11. Вишневская Е.Е. Результаты лечения рака эндометрия больных репродуктивного возраста. Вопр онкол 2006;(4):451–4.
12. Вихляева Е.А. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2006.
13. Орлова Е.Н. Диагностическое значение стероидных профилей мочи. Пробл эндокринологии 1995;(2):35–9.
14. Katzenellenbogen B.S. Affinity labeling of receptors for steroid and thyroid hormones. Steroid Biochem 1984;20:1333–6.
15. Katzenellenbogen B.S. The structural pervasiveness of estrogenic activity. Environ Health Perspect 1995;103:99–101.
16. Коваленко И.Г., Колесник О.С., Берштейн Л.М. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе. Вопр онкол 1997;(3):257–62.

# Роль онкомаркеров в диагностике первично-множественных злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы

Ю.Г. Паяниди<sup>1</sup>, В.М. Шелепова<sup>1</sup>, Н.В. Чхиквадзе<sup>1</sup>, А.Ю. Кашурников<sup>2</sup>, Д.С. Огай<sup>3</sup>, В.Ю. Сельчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН;

<sup>2</sup>кафедра онкологии факультета последипломного образования МГМСУ;

<sup>3</sup>отделение онкогинекологии ГУЗ Московский областной онкологический диспансер

**Контакты:** Юлия Геннадьевна Паяниди [raian-u@rambler.ru](mailto:raian-u@rambler.ru)

Комплексное определение опухолевых маркеров позволяет существенно повысить уровень диагностики первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН). При ПМЗН молочной железы и яичников содержание СА-125 было повышено в 92,6%, а СА-153 — в 81,5% наблюдений. При ПМЗН яичников и толстой кишки уровень СА-125 был увеличен в 79% случаев, а раково-эмбрионального антигена — в 90%.

**Ключевые слова:** рак яичников, рак молочной железы, полинеоплазия

### Role of oncomarkers in diagnosis of multiple primary neoplasms of female reproductive tract

Yu.G. Payanidi<sup>1</sup>, V.M. Shelepova<sup>1</sup>, N.V. Chkhikvadze<sup>1</sup>, A.Yu. Kashurnikov<sup>2</sup>, D.S. Ogay<sup>3</sup>, V.Yu. Selchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

<sup>2</sup>Oncology Department of Postgraduate Education Division of Moscow State University of Medicine and Dentistry;

<sup>3</sup>Moscow Regional Oncological Hospital

Complex measurements of tumor markers help to improve the diagnosis of multiple primary neoplasms (MPN) significantly. For breast-ovarian MPN CA-125 was increased in 92.6% and CA-153 — in 81.6%. In patients with ovarian-colorectal MPN CA-125 was increased in 79.0% and carcinoembryonic antigen — in 90.0%.

**Key words:** ovarian cancer, breast cancer, polyneoplasia

### Введение

Совершенствование методов диагностики и лечения злокачественных новообразований позволило существенно улучшить отдаленные результаты лечения онкологических больных. Наряду с этим отмечается неуклонный рост заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) [1–3].

Под первичной множественностью опухолей в настоящее время понимают независимое возникновение и развитие у одного больного  $\geq 2$  новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные (молочные железы, легкие и др.), а также мультицентрически один орган [4].

В России показатель заболеваемости ПМЗН на 2005 г. составил 8,3, а на 2010 г. — 11,2 на 100 тыс. населения, при этом доля синхронных опухолей из них достигала 33% [3].

Подозрение на одновременное развитие у одного больного нескольких злокачественных новообразований требует более тщательного обследования. Часто, особенно при синхронном развитии, одна или обе опухоли оказываются диссеминированными. В таких случаях могут полностью отсутствовать клинические

признаки обоих заболеваний или одна опухоль может проявляться выраженными симптомами, а вторая — слабовыраженными или вовсе скрываться под маской сопутствующей неопухолевой патологии. В этой ситуации онкомаркеры (ОМ) являются эффективным дополнительным средством диагностики, поскольку их диагностическая чувствительность и специфичность при распространенном опухолевом процессе в большинстве случаев превышает 80–85% [5].

Благодаря тому что каждый ОМ ассоциирован с опухолями конкретного гистотипа, определение одновременно нескольких ОМ позволяет «не пропустить» соответствующие синхронно развивающиеся опухоли, что должно оказать позитивное влияние на последовательность лечебных мероприятий и выбор оптимального лечения. У больных, получивших лечение по поводу гормонозависимых злокачественных новообразований — рак молочной железы (РМЖ), рак тела (РТМ) и шейки (РШМ) матки, рак яичников (РЯ) — и имеющих значительно более высокий риск развития второй (метахронной) опухоли, регулярное определение ОМ может способствовать выявлению этих опухолей на более ранних стадиях развития и тем самым обуславливать улучшение прогноза.

## Материалы и методы

Нами было проведено изучение клинической целесообразности одновременного определения ОМ в диагностике ПМЗН, одним из которых являлся РЯ.

Использование ОМ в диагностике опухолей основано на том, что злокачественная опухоль в большом количестве вырабатывает и выделяет в кровеносное русло определенные, соответствующие ее гистологическому строению, так называемые *определяющие* ОМ. В общем понимании определяющим ОМ для РЯ служит СА-125, для РМЖ — СА-153, для рака толстой кишки (РТК) — раково-эмбриональный антиген (РЭА) и комплементарный ему СА-19.9. При раке желудка (РЖ) некоторые опухоли секретируют в больших количествах СА-19.9 и/или СА-72.4, тогда как у пациентов с кишечной формой РЖ определяются высокие значения РЭА; при РШМ основным ОМ является SCC (Squamous Cell Carcinoma Antigen).

Ретроспективно были проанализированы уровни ОМ у 74 пациенток с РЯ и сопутствующими злокачественными новообразованиями, находившихся на лечении в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2004 по 2011 г. Исследование проводили на электрохемилюминесцентном автоматическом анализаторе ELECSYS 2010 (Hoffmann-la Roche). Во всех случаях для работы использовали диагностические тест-системы производства фирмы Hoffmann-la Roche.

## Результаты

Данные о больных ПМЗН, у которых определялись ОМ, представлены в табл. 1.

Наибольший удельный вес приходился на первично-множественный РМЖ и РЯ. При метасинхронном развитии в 6 случаях из 7 первой опухолью был РМЖ. Появление второго злокачественного новообразования регистри-

Таблица 1. Распределение больных ПМЗН (n = 74)

Локализация опухолей	Число больных ПМЗН	
	синхронными	метасинхронными
Молочная железа + яичники	20	7
Толстая кишка + яичники	12	4
Молочная железа + толстая кишка + яичники	6	2
Желудок + яичники	7	2
Шейка матки + яичники	13	1
Всего	58	16

ровалось в различные сроки (от 9 мес до 6 лет) после диагностирования первой опухоли.

Показатели ОМ для 27 больных ПМЗН молочной железы и яичников приведены в табл. 2.

Таблица 2. Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РМЖ и РЯ (n = 27)

Больные, № п/п	Уровень ОМ, ЕД/мл	
	СА-153 при РМЖ (ДУ 27)	СА-125 при РЯ (ДУ 35)
<b>Синхронные опухоли (n = 20)</b>		
1	23	18
2	31	438
3	37	1565
4	46	2893
5	66	750
6	70	14 180
7	106	792
8	107	12 830
9	115	12 830
10	122	4140
11	135	2800
12	158	1090
13	165	1280
14	230	904
15	255	1830
16	293	18 680
17	388	10 720
18	693	6680
19	945	4100
20	1390	17 610
<b>Метасинхронные опухоли (n = 7)</b>		
1	12	1097
2	17	834
3	18	10 727
4	20	1207
5	97	314
6	126	1200
7	415	42

Примечание. Здесь и далее: ДУ — дискриминационный уровень.

**Таблица 3.** Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РМЖ, РЯ и РТК (n = 8)

Больные, № п/п	Уровень ОМ		
	СА-153 при РМЖ, ЕД/мл (ДУ 27)	СА-125 при РЯ, ЕД/мл (ДУ 35)	РЭА при РТК, нг/мл (ДУ 10)
<b>Синхронные опухоли (n = 6)</b>			
1	355	3330	1415
2	46	2460	1877
3	143	1770	1950
4	43	613	1560
5	148	790	592
6	173	736	76
<b>Метахронные опухоли (n = 2)</b>			
1	22	1861	93
2	68	2620	279

В соответствии с полученными данными уровень СА-153 при диагнозе РМЖ был повышен у 22 (81,5%) больных. На момент диагностирования РЯ СА-125 был позитивен у 25 (92,6%) пациенток. Следовательно, ОМ являются эффективным средством в диагностике ПМЗН молочной железы и яичников.

Аналогичные данные получены и для других полинеоплазий (табл. 3–6).

В нашем исследовании у больных первично-множественными РМЖ, РЯ и РТК при диагнозе РМЖ СА-153 был позитивным в 7 (87,5%) случаях, при диагнозе РЯ и РТК уровни СА-125 и РЭА значительно превышали ДУ у всех пациенток. При метахронном развитии первой опухоли в обоих случаях был РМЖ. У первой больной РЯ и РТК были диагностированы одновременно спустя 56 мес после выявления первой опухоли, у второй пациентки второй опухолью был РЯ, третьей — РТК, диагностированные спустя 3 и 4 года соответственно.

Данные по ОМ у больных первично-множественными РТК и РЯ представлены в табл. 4.

На момент диагностирования РТК определяющий ОМ РЭА был повышен у 14 (90%) больных, при диагнозе РЯ СА-125 превышал ДУ у 12 (79%) пациенток. При развитии метахронных опухолей первой опухолью в 3 случаях из 4 был РЯ. Второе новообразование диагностировалось в разное время — от 10 мес до 7 лет после выявления первой опухоли (см. табл. 5).

В процессе диагностирования РЖ один и/или оба определяющих ОМ (РЭА и/или СА-19.9) были повы-

**Таблица 4.** Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РТК и РЯ (n = 16)

Больные, № п/п	Уровень ОМ	
	РЭА при РТК, нг/мл (ДУ 10)	СА-125 при РЯ, ЕД/мл (ДУ 35)
<b>Синхронные опухоли (n = 12)</b>		
1	4	43
2	369	943
3	7	111
4	19	26
5	11	24
6	2250	1500
7	59	649
8	394	251
9	1880	2460
10	94	353
11	28	657
12	174	13
<b>Метахронные опухоли (n = 4)</b>		
1	180	3760
2	171	30
3	644	150
4	19	1010

шенными у 6 (67%) больных. Таким образом, у каждой третьей пациентки опухоль желудка выявить с помощью ОМ невозможно. Это находится в соответствии с данными литературы о недостаточной диагностической чувствительности ОМ в отношении РЖ. В то же время при диагностировании РЯ уровень СА-125 превышал ДУ во всех наблюдениях. При развитии метахронных образований первой опухолью в обоих случаях был РЯ. Вторую опухоль выявляли спустя 8 и 20 мес.

В табл. 6 представлены данные по ОМ у больных РШМ и РЯ.

При диагнозе РШМ SCC был позитивен у 9 (64%) больных. Следовательно, использование SCC недостаточно информативно, и решающая роль при постановке диагноза РШМ принадлежит гистологическому исследованию. При метахронном развитии первой опухолью был РШМ, затем, спустя 8 мес, верифицирован РЯ.



**Таблица 5.** Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РЖ и РЯ (n = 9)

Больные, № п/п	Уровень ОМ		
	РЭА при РЖ, нг/мл (ДУ 10)	СА-19.9 при РЖ, ЕД/мл (ДУ 37)	СА-125 при РЯ, ЕД/мл (ДУ 35)
<b>Синхронные опухоли (n = 7)</b>			
1	0,5	1500	2650
2	9	6800	880
3	1845	2115	1100
4	1	17	515
5	50	2700	310
6	29	7	389
7	7	0	41
<b>Метахронные опухоли (n = 2)</b>			
1	4	3	800
2	38	1210	150

Несмотря на то что применение ОМ в целом имеет ограниченные возможности, РЯ, РМЖ и РТК в составе полинеоплазий в большинстве случаев четко ассоциируются с повышенными уровнями соответствующих маркеров, благодаря чему эти опухоли не останутся невыявленными в ходе прицельного диагностического обследования.

В нашем исследовании синхронно развивающиеся опухоли встречались значительно чаще, чем метахронные. К сожалению, при синхронных опухолях, когда женщины нередко обращаются за помощью в далеко запущенных стадиях (прежде всего при РЯ), использование ОМ в комплексе с другими методами исследования позволяет лишь уточнить диагноз и выбрать соответствующую тактику лечения, тем самым снизив процент так называемых недиагностированных опухолей. Однако при метахронном типе первично-множественных опухолей активное использование серии различных ОМ может стать основой для раннего выявления второй опухоли. В нашем исследовании в большинстве (11 из 16) случаев второй опухолью был РЯ, и именно он, в силу своей биологической агрессивности, определял исход заболевания. В ходе анализа наших наблюдений мы пришли к выводу, что высокий уровень СА-125 в момент клинического диагностирования РЯ (и, соответственно, плохой прогноз заболевания в 60% наблюдений) происходит по вине больных, когда после

**Таблица 6.** Уровни определяющих ОМ у больных первично-множественными РШМ и РЯ (n = 14)

Больные, № п/п	Уровень ОМ	
	SCC при РШМ, нг/мл (ДУ 1,5)	СА-125 при РЯ, ЕД/мл (ДУ 35)
<b>Синхронные опухоли (n = 13)</b>		
1	12	3987
2	0,8	408
3	1,1	479
4	9,6	4168
5	2,4	2391
6	64,3	1054
7	4,5	749
8	0,8	468
9	4,1	548
10	230	651
11	208	43
12	0,5	617
13	2	5762
<b>Метахронные опухоли (n = 1)</b>		
1	0,7	722

успешного лечения первой опухоли пациентки длительное время не проходили контрольного обследования. Примерно в 40% наблюдений мы сталкиваемся с так называемыми «пропущенными» опухолями, когда у больных, находящихся под наблюдением после лечения первой опухоли, не проводилось определение содержания СА-125 или игнорировались его высокие и нарастающие в течение длительного (8–12 мес) времени значения.

### Заключение

Таким образом, можно надеяться, что одновременное определение нескольких ОМ повысит эффективность выявления ПМЗН, будет способствовать снижению частоты недиагностированных новообразований при синхронном типе их развития и, возможно, раннем выявлении второй и последующих опухолей — при метахронном. Для этого пациенток, лечившихся по поводу гормонозависимых злокачественных опухолей, следует ориентировать

на длительное, иногда пожизненное регулярное (один раз в 3–4 мес) определение комплекса ОМ. Повышение уровня хотя бы одного или нескольких из

них должно стать основанием для проведения тщательного обследования больной на предмет возможного обнаружения второй опухоли.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;19 (Прил 1).
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России, 2012.
3. Попова Т.Н., Федоров В.Э., Харитонов Б.С. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования пищеварительной системы. Мед альманах 2011;5:76–9.
4. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Сельчук В.Ю. и др. Рак яичников и полинеоплазии. Пробл репродукц 2009;(2):83–6.
5. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Шелепова В.М., Жордания К.И. Использование опухолевых маркеров в диагностике первично-множественных опухолей при раке яичников. Пробл репродукц 2006;12(3):69–73.
6. Antovska S.V., Bashevskaja N., Aleksioska N. Predictive values of the ultrasound parameters, CA-125 and risk of malignancy index in patients with ovarian cancer. Klin Onkol 2011;24(6):435–42.
7. Díaz-Padilla I., Razak A.R., Minig L. et al. Prognostic and predictive value of CA-125 in the primary treatment of epithelial ovarian cancer: potentials and pitfalls. Clin Transl Oncol 2012;14(1):15–20.

## Железисто-плоскоклеточный рак шейки матки — клинико-прогностические характеристики заболевания

Э.К. Танривердиева, К.И. Жордания, Т.И. Захарова, Е.В. Приходько, Л.Т. Мамедова  
НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Эльнара Курбанали кызы Танривердиева [elya-tan@yandex.ru](mailto:elya-tan@yandex.ru)

*Железисто-плоскоклеточный рак является редкой формой рака шейки матки. Из-за небольшого числа наблюдений железисто-плоскоклеточный рак шейки матки остается малоизученным заболеванием, хотя первое упоминание о нем относится еще к 1956 г., когда А. Glucksmann и С.Д. Cherry впервые была описана аденоакантома шейки матки.*

**Ключевые слова:** железисто-плоскоклеточный рак шейки матки, прогноз

### Adenosquamous cell carcinoma of the cervix — clinical and prognostic characteristics of the disease

*E.K. Tanriverdieva, K.I. Zhordania, T.I. Zakharova, E.V. Prihodko, L.T. Mamedova*

*Federal State Budgetary Institution N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Adenosquamous cell carcinoma of the cervix is a rare form of cancer of the cervix. Because of the small number of observations adenosquamous cell carcinoma of the cervix remains poorly understood disease, although the first mention of it dates back to 1956, when A. Glucksmann, and C.D. Cherry first described of mixed carcinoma (adenoacanthoma) of the uterine cervix.*

**Key words:** adenosquamous cell carcinoma of the cervix, prognosis

#### Введение

Рак шейки матки (РШМ) по-прежнему занимает одну из ведущих позиций в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки и является важной медицинской и социальной проблемой во всех экономически развитых странах [1].

В России РШМ занимает 2-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости после рака тела матки [2]. За последние десятилетия заболеваемость железистым РШМ в западных странах увеличилась с 5 до 20–25 % от всех случаев злокачественных новообразований шейки матки [3, 4]. На сегодняшний день стадия РШМ, размер, гистологический тип и дифференцировка опухоли, уровень лимфоцитарной инфильтрации и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ), определяющиеся после оперативного лечения, имеют большое значение не столько в описательном, сколько в прогностическом плане.

Традиционно для составления прогноза течения РШМ в первую очередь используют следующие морфологические характеристики послеоперационного материала:

- гистологический тип опухоли;
- ее размер;
- глубина инвазии в подлежащие ткани;
- наличие метастазов в регионарные ЛУ [5, 6].

Л. Fruhling et al. [7] в 1962 г. впервые определили полипотентные функции резервноклеточного эпите-

лия шейки матки и выделили 2 гистологических типа плоскоклеточного РШМ (ПлРШМ) в зависимости от его происхождения — из многослойного плоского эпителия или из резервных клеток цилиндрического эпителия.

Появившееся в последующем мнение, объясняющее возникновение многообразия гистологических форм из резервных клеток, определяет зависимость изучения особенностей состояния и изменения качественных признаков этих клеток. В частности, резервные клетки цилиндрического эпителия считаются полипотентными, способными в процессе опухолевого роста образовывать как многослойный плоский, так и железистый эпителий [8].

Неоднозначность клинического течения данной злокачественной формы обусловлена в основном неоднородностью биологических особенностей опухоли. В гистологической классификации ВОЗ (2003) выделено более 20 вариантов РШМ, в том числе плоскоклеточный и недифференцированный.

В настоящее время опубликованы исследования, свидетельствующие о том, что доля ПлРШМ не превышает 77,1 % [9], аденокарциномы шейки матки (АШМ) — 10–15 %, железисто-плоскоклеточного РШМ (ЖПРШМ) — 8–10 %.

Считается, что ЖПРШМ обладает более высокой потенцией к лимфогенному метастазированию, чем ПлРШМ и АШМ [10, 11]. В свою очередь низкодифференцированная слизепроизводящая АШМ и ЖПРШМ со слизеобразованием имеют схожее клиническое тече-

ние, и для морфолога подчас крайне трудно разделить эти 2 типа опухолей [12].

Некоторые авторы классифицировали ЖПРШМ как подтип АШМ, другие определяли его как отдельную группу, которую подразделяли на зрелую смешанную, кольцевидную и светлоклеточную карциномы.

Были выделены 3 основные формы ЖПРШМ:

- коллизионный тип, состоящий из полностью отдельных компонентов — ткани инвазивной плоскоклеточной карциномы и железистых элементов;

- ткани с диффузным распространением двух слитных элементов;

- ткани, представленные в основном плоскоклеточной формой рака, но содержащие муцин в цитоплазматических вакуолах [13].

Авторы отмечают интересную деталь: метастазы или инвазия данной формы опухоли гистологически могут быть представлены либо железисто-плоскоклеточной формой, либо плоскоклеточным компонентом, либо АШМ.

Обычно полагают, что ЖПРШМ имеет худший прогноз, чем ПлРШМ. Однако Н.М. Shingleton et al. [14] не делают подобного вывода. Научные исследования в отношении этого вопроса единичны, крайне противоречивы и недостоверны.

**Цель исследования** — изучение влияния некоторых клинико-прогностических факторов на выживаемость больных ЖПРШМ.

### Материалы и методы

В исследование включены 156 больных РШМ в возрасте от 24 до 73 лет, получавших лечение в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 1981–2005 гг. Основную группу исследования составили 56 больных ЖПРШМ в возрасте от 24 до 66 лет, 1-ю контрольную группу — 50 пациенток с АШМ и 2-ю контрольную группу — 50 больных ПлРШМ. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток, проходивших терапию в 1981–2001 гг., а также выполнено проспективное исследование течения ЖПРШМ у больных, получавших лечение в 2002–2005 гг.

До начала терапии все пациентки прошли полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. У больных ЖПРШМ преобладали опухоли размерами 1,1–2 (35,7% пациенток) и 4,1–6 (33,9%) см, у пациенток с АШМ — только опухоли размерами 1,1–2 (32%) см. В плоскоклеточной группе преобладали опухоли размерами < 1 см (30% больных). Оценку стадии заболевания на дооперационном этапе проводили в соответствии с международной классификацией TNM (2002) и классификацией FIGO. У больных ЖПРШМ чаще всего встречались опухоли IB1 (26,8%) и IB2 (21,4%) стадий. В контрольных группах у пациенток с АШМ преобладали опухоли IA (34%), у больных

ПлРШМ — IB (50%) стадий. Из 56 больных ЖПРШМ при гистологическом исследовании опухоли до начала лечения у 12 (21,4%) был диагностирован ПлРШМ, у 2 (3,6%) — АШМ и у 2 (3,6%) — карцинома *in situ* (CIS). В 1-й контрольной группе из 50 пациенток с АШМ при обследовании до начала лечения у 3 (6%) был верифицирован ЖПРШМ, у 2 (4%) — ПлРШМ и у 2 (4%) — CIS, а во 2-й контрольной группе из 50 больных ПлРШМ у 3 (6%) была выявлена CIS. У 39,2% (большинство) пациенток с ЖПРШМ был установлен эндофитный рост опухоли, у 28,6% — экзофитный, у 26,8% — смешанный, у 17,9% обнаружена инфильтрация параметрия, не достигающая стенок таза, и у 8,9% наблюдалось распространение опухолевого процесса на стенки таза. В 1-й контрольной группе преобладали опухоли с эндофитной (32%), а во 2-й — с экзофитной (42%) формой роста. Лечение больных РШМ проводили в зависимости от распространенности опухоли и тяжести сопутствующей соматической патологии. У 98,2% пациенток с ЖПРШМ были выполнены радикальные оперативные вмешательства и у 1,8% — паллиативные. Дополнительное (комбинированное и комплексное) лечение получили 52 (92,86%) из 56 больных ЖПРШМ. Предоперационную терапию провели 4 (7,1%), послеоперационную — 40 (71,4%) и оба вида дополнительного лечения — 8 (14,3%) пациенткам. Предоперационное лечение, включавшее лучевую (ЛТ) и химиолучевую (ХЛТ) терапию, перенесли 11 (19,6%) и 1 (1,8%) больная соответственно. ХЛТ была проведена 3 больным РШМ IB2 стадии и 1 пациентке с IIIA стадией заболевания. Химиолучевое лечение состояло из ЛТ в комбинации с цисплатином в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 6 нед.

Предоперационную ЛТ назначали пациенткам с IB2–IIA стадиями, а также с IB1 стадией при наличии эхографических признаков метастатического поражения ЛУ таза и при IB2 стадии — при наличии пришеечного инфильтрата.

Дистанционную гамма-терапию получили 6 больных ЖПРШМ, внутриволостную — 1, сочетанную — 5.

Использовали 3 основных варианта облучения:

- дистанционное облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования в статическом или подвижном режиме. При статической дистанционной гамма-терапии применяли два противоположных фигурных поля размерами 15 × 17 или 16 × 18 см, в подвижном режиме — двухосевое маятниковое облучение на угол качания 180–200° при параллельных осях качания полями размерами 5 × 17 или 6 × 18 см. Разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр, суммарная (СОД) — 20–30 Гр. Операцию выполняли через 12–14 дней после окончания ЛТ;

- дистанционное облучение тазовых ЛУ четырьмя статическими фигурными полями размерами



4 × 12,5 × 14 см, расположенными наклонно к центральной оси тела. РОД — по 4 Гр на каждую из 4 фракций, СОД — 16 Гр. Для воздействия на первичный очаг использовали внутриволостную гамма-терапию до и после дистанционного облучения в дозах 10 Гр за 2 фракции на аппарате Агат-В или 15–18 Гр за 2 фракции. Операцию выполняли через 3–5 дней после окончания ЛТ;

— интенсивное концентрированное дистанционное облучение в подвижном режиме полями размерами 4 × 10 × 12 см, угол качания — 90–180°, РОД — 5–5,5 Гр, СОД на каждый параметрий — 20 Гр.

Послеоперационное лечение было проведено 48 (85,7%) из 56 больных ЖПРШМ и включало химиотерапию, ЛТ и ХЛТ у 2 (3,6%), 43 (76,8%) и 3 (5,4%) пациенток соответственно.

## Результаты

Средний возраст 56 больных ЖПРШМ составил 46,7 ± 9,7 года, заболевание наиболее часто встречалось у женщин в возрасте 41–60 лет (71,4% случаев). Во время исследования 27 (48,2%) из 56 пациенток находились в репродуктивном возрасте, 2 (3,6%) — в менопаузе, 22 (39,3%) — в менопаузе и 5 (8,9%) — в постменопаузе. Средний возраст больных с АШМ был достоверно выше и составил 55,1 ± 9,9 года, 74% пациенток этой группы были в возрасте старше 50 лет. Достоверных различий среднего возраста между больными ЖПРШМ и ПлРШМ не отмечено.

В ходе отдельного исследования пациенток с ранними стадиями РШМ статистически достоверной разницы между показателями 5-летней выживаемости у больных ЖПРШМ (26,3 ± 22,5%) и АШМ (31,5 ± 14,0%) не зарегистрировано. При сравнении уровней безрецидивной выживаемости у больных РШМ ранних стадий достоверно ( $p = 0,02$ ) более низкая 5-летняя выживаемость была отмечена у пациенток с ЖПРШМ (26,3 ± 22,5%) по сравнению с таковой у больных ПлРШМ (68,6 ± 16,3%).

Тем не менее при исследовании выживаемости пациенток с запущенными стадиями было установлено, что гистологическое строение ЖПРШМ связано со значительным снижением уровня однолетней безрецидивной выживаемости — 10,9 ± 14,6% (медиана — 6,7 мес). У больных ПлРШМ однолетняя выживаемость достигала 50 ± 20,4% (медиана — 10,5 мес), а у пациенток с АШМ — 31,2 ± 25,2% (медиана не достигнута).

В целом однолетняя безрецидивная выживаемость больных ЖПРШМ составила 79,2 ± 5,6%, 3-летняя — 55,9 ± 7,1% и 5-летняя — 53,5 ± 7,2% (медиана — 80,1 мес). Аналогичные показатели у пациенток с ПлРШМ и АШМ были достоверно выше. Общая однолетняя выживаемость больных ПлРШМ достигла 91,7 ± 4,0%, 3-летняя — 80,6 ± 5,8% и 5-летняя —

77,0 ± 6,3%, при АШМ эти показатели были равны 89,7 ± 4,4; 76,0 ± 6,3 и 72,3 ± 6,7%.

Для выявления прогностических факторов прогрессирования ЖПРШМ и смертности от этого заболевания применяли одно- и многофакторный регрессионный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных больных, включенных в исследование. При построении регрессионных моделей для создания обучающей выборки использовали данные 40 пациенток, для экзаменационной выборки — данные остальных 16 больных.

В однофакторный регрессионный анализ, учитывающий силу воздействия каждого фактора в отдельности, были включены следующие факторы: возрастная группа; состояние менструальной функции; время начала половой жизни; наличие беременности, родов и прерываний беременности в анамнезе; наличие гинекологических заболеваний в анамнезе (кроме заболеваний шейки матки); наличие заболеваний шейки матки в анамнезе; гинекологические операции в области шейки матки (крио- или лазерная деструкция, электроконизация, электрокоагуляция шейки матки, раздельное диагностическое выскабливание); наличие соматической патологии, сопутствующей ЖПРШМ, в том числе рак другой локализации; семейный онкологический анамнез; клинические симптомы ЖПРШМ; локализация, размеры и форма роста ЖПРШМ; состояние сводов и параметрия; состояние регионарных ЛУ; наличие инвазии опухоли в лимфатические и кровеносные сосуды; наличие некрозов и кровоизлияний в опухоли; стадия, степень злокачественности (G) и гистологический тип ЖПРШМ; вид лечения ЖПРШМ; тип и радикальность оперативного лечения ЖПРШМ; наличие пред- и послеоперационного лечения; наличие патоморфоза опухоли.

Прогностические факторы, способные оказывать изолированное влияние на частоту прогрессирования ЖПРШМ, представлены в табл. 1. Коэффициенты значимости приведены в порядке убывания.

При однофакторном анализе было выделено только 7 факторов, способных оказывать изолированное статистически значимое ( $p < 0,05$ ) влияние на частоту прогрессирования ЖПРШМ. Это гистологический тип, степень злокачественности и стадия ЖПРШМ, наличие опухолевого поражения параметрия, радикальность оперативного лечения ЖПРШМ и наличие в анамнезе прерываний беременности (аборты) и гинекологических операций в области шейки матки.

Таким образом, у больных ЖПРШМ, включенных в данное исследование, можно выделить 7 основных прогностических факторов, каждый из которых значимо повышает частоту прогрессирования заболевания. К этим факторам относят: 1) наличие III типа ЖПРШМ; 2) высокая степень злокачественности опухоли (G<sub>3</sub>); 3) III–IV стадия заболевания; 4) наличие

**Таблица 1.** Прогностические факторы, оказавшие статистически значимое влияние на прогрессирование ЖПРШМ по результатам однофакторного анализа

Прогностический фактор	Коэффициент	p
Гистологический тип	0,297	0,002
Опухолевое поражение параметрия	0,304	0,022
Степень дифференцировки (G)	0,291	0,029
Стадия заболевания	0,277	0,039
Радикальность оперативного лечения	0,267	0,046
Прерывание беременности	0,390	0,003
Гинекологические операции в области шейки матки в анамнезе	0,268	0,046

опухолевого поражения параметрия; 5) нерадикальность оперативного лечения ЖПРШМ; 6) наличие в анамнезе прерываний беременности; 7) наличие в анамнезе гинекологических операций в области шейки матки.

На следующем этапе статистического анализа была построена регрессионная модель с различным набором факторов. При многофакторном анализе были отобраны 4 наиболее информативных признака, повлиявших на прогрессирование ЖПРШМ (табл. 2). Это гистологический тип, стадия и степень злокачественности ЖПРШМ, а также радикальность оперативного лечения заболевания. Остальные 3 фактора, статистически значимые при однофакторном анализе, утратили свою актуальность в результате многофакторного анализа.

**Таблица 2.** Прогностические факторы, оказавшие статистически значимое влияние на прогрессирование ЖПРШМ по результатам многофакторного анализа

Прогностический фактор	Коэффициент	p
Гистологический тип	0,180	0,04
Стадия заболевания	0,213	0,08
Степень дифференцировки (G)	0,173	0,09
Радикальность оперативного лечения	0,221	0,09

Коэффициент детерминации модели равнялся 0,57 % при  $p = 0,005$ . Чувствительность данной модели достигала 67 %, специфичность — 86 %, точность — 77 %. Для экзаменационной выборки чувствительность модели составила 70 %, специфичность — 67 %, точность — 69 %.

Таким образом, у больных ЖПРШМ, включенных в данное исследование, можно выделить 4 основных прогностических фактора, которые в совокупности статистически значимо повышали частоту прогрессирования заболевания. Это, в первую очередь, III тип ЖПРШМ (у больных с III гистологическим типом ЖПРШМ безрецидивная выживаемость была минимальной: 1-летняя —  $68,4 \pm 15,0\%$ , 3-летняя —  $31,3 \pm 15,0\%$  и 5-летняя —  $21,7 \pm 13,1\%$ , медиана — только 24,4 мес), а также III–IV стадии заболевания (однолетняя безрецидивная выживаемость всех больных ЖПРШМ, получивших комплексное лечение, составила только  $10,9 \pm 14,6\%$ , медиана — 6,7 мес), высокая степень злокачественности опухоли (G<sub>3</sub>) и нерадикальность оперативного лечения ЖПРШМ.

Для определения прогностических факторов, повлиявших на частоту смертности больных ЖПРШМ, нами был проведен аналогичный одно- и многофакторный анализ с построением регрессионной модели. Весовые коэффициенты факторов, оказавших статистически значимое влияние на частоту смертности, представлены в порядке убывания в табл. 3.

**Таблица 3.** Прогностические факторы, оказавшие статистически значимое влияние на частоту смертности от ЖПРШМ

Прогностический фактор	Коэффициент	p
Однофакторный анализ:		
стадия заболевания	0,330	0,013
размер опухоли	0,326	0,014
опухолевое поражение параметрия	0,248	0,065
Многофакторный анализ:		
стадия заболевания	0,353	0,006

У больных ЖПРШМ, включенных в данное исследование, по результатам однофакторного анализа можно выделить 2 основных прогностических фактора, каждый из которых сам по себе значимо повышал частоту смертности больных: 1) III–IV стадии заболевания; 2) большой размер опухоли. Кроме того, выявлена тенденция к статистической достоверности повышения частоты смертности при наличии такого фактора риска, как опухолевое поражение параметрия.

Многофакторный регрессионный анализ позволил нам выделить только один значимый фактор, оказавший влияние на частоту смертности. Это стадия ЖПРШМ (см. табл. 3).

Построенная регрессионная модель имела коэффициент детерминации 0,42 при  $p = 0,006$ , что позволяет использовать ее на практике. Чувствительность данной модели — 47 %, специфичность — 94 %, точ-

ность — 78%. Для экзаменационной выборки чувствительность модели составила 60%, специфичность — 90%, точность — 81%.

### Заключение

С учетом полученных результатов можно сделать вывод о том, что при ранних стадиях заболевания выживаемость больных ЖПРШМ имеет сходные показатели с выживаемостью пациенток с АШМ на тех же стадиях (26,3 ± 22,5 и 31,5 ± 14,0% соответственно). При

поздних стадиях выживаемость больных ЖПРШМ хуже, чем выживаемость пациенток с АШМ (10,9 ± 14,6 и 31,2 ± 25,2% соответственно). ПЛРШМ в целом имеет более благоприятный прогноз, чем АШМ и ЖПРШМ.

Данные, представленные в настоящем обзоре, свидетельствуют об актуальности темы и необходимости проведения дальнейших, более детальных и глубоких исследований в этой области и рассмотрения вопроса о том, что все случаи ЖПРШМ должны интерпретироваться как высокоагрессивные.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
2. 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.
3. Hopkins M.P., Smith H.O. Chapter II. Adenocarcinoma of the cervix. In: Gynecologic cancer. Controversies in management. Ed. by Gershenson D.M. et al., 2004. P. 149–60.
4. Wang S.S., Sherman M.E., Hildesheim A. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white woman and black woman in the United States for 1976–2000. Cancer 2004;100:1035–44.
5. Бохман Я.В. Клиническая онкология для семейного врача. СПб., 1995. С. 62–9.
6. Aoki Y., Sasaki M., Watanabe M., et al. High-risk group in node-positive patients with stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma after radical hysterectomy and postoperative pelvic irradiation. Gynecol Oncol 2000;77:305–9.
7. Fruhling L., Korn R., LaVillaureix J. et al. La myoendocardite chronique fibroélastique du nouveau-né et du nourrisson. Ann D'anat Pathol 1962;7(1).
8. Яковлева И.А., Черный А.П., Богнарь Э.Р. Эпителий шейки матки в процессе малигнизации. Кишинев: Штиинца, 1981.
9. Platz C.E., Benda J.A. Femall genetal tract cancer. Cancer 1995;75:270–94.
10. Hale R.J., Wiicox F.L., Buskley C.H. et al. Prognostic factors in uterine cervical carcinoma: A clinicopathological analysis. Int J Gynecol Cancer 1991;1:1923.
11. Yazigi R., Sandstad J., Munoz A.K. et al. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in stage IB. Obstet Gynecol 1990;75:1012–5.
12. Fujiwara H., Mitchell M.P., Arseneau J. Clear cell adenosquamous carcinoma of the cervix. Cancer 1995;76(9):1591–600.
13. Harrison T.A., Sevin B.U., Koechli O. et al. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in early stage disease treated by radical hysterectomy. Gynecol Oncol 1993; 50:310–5.
14. Shingleton H.M., Bell M.S., Fremgen A. et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? Cancer 1995;76:1948–55.
15. Бохман Я.В., Лютра У.К. Рак шейки матки. Кишинев: Штиинца, 1991.
16. Новик В.И. Эпидемиология и профилактика рака шейки матки. Медлайн-экспресс, 2008;(5):36–41.
17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2003.
18. Соколовский Р.М. Carcinoma *in situ* шейки матки. В кн.: Вопросы патологической анатомии (труды ЛСГМИ). Л., 1963. С. 81–7.
19. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Онкологические аспекты заместительной менопаузальной гормональной терапии. Практ онкол 2009;10(2):76–83.
20. Чиссов В.И., Дарьялова Л.С. Клинические рекомендации. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
21. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: СОТИС, 2000.
22. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 2-е изд., доп. СПб.: ВМедА, 2005.
23. American Cancer Society: Cancer facts and figures 2007. Atlanta, 2007. www.cancer.org
24. Christopherson W.M., Nealon N., Gray L.A. Noninvasive precursor lesions of the adenocarcinoma and mixed adenosquamous carcinoma of the cervix uteri. Cancer 1979;44:975–83.
25. Farley J.H., Hickey K.W., Carlson J.W. et al. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. Conference: Armed Forces District Meeting, Hawaii, 19 October 2002.
26. Gallup D.G., Harper R.H., Stock R.J. Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 1985;65:416–22.
27. Ishikawa H., Nakanishi T., Inoue T., Kuzuya K. Prognostic factors of adenocarcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1999;73:42–6.
28. Look K.Y., Brunetto V.L., Clarke-Pearson D.L. et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1996;63:304–11.
29. Steiner G., Friedell H. Adenosquamous carcinoma in situ of the cervix. Cancer 1965;7:807–10.
30. Vizcaino A.P., Moreno V., Bosch F.X. et al. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. Int J Cancer 1998;75:536–45.
31. Waggoner S.E. Cervical cancer. Lancet 2003;361:2217–25.

### Ведущая роль топотекана в лечении платинорезистентных рецидивов рака яичников

**К.Е. Борисов**

*Башкирский государственный медицинский университет*

*Контакты: Константин Евгеньевич Борисов konstantin9671@rambler.ru*

*В обзоре представлены данные об эффективности применения ингибитора топоизомеразы I топотекана у больных с рецидивами рака яичников в сравнении с другими химиотерапевтическими агентами. Показано, что топотекан может быть препаратом выбора при платинорезистентных рецидивах. Для уменьшения степени гематологической токсичности рекомендовано еженедельное введение препарата в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни 28-дневного цикла терапии, эффективность которого сопоставима с эффективностью стандартного 5-дневного режима.*

**Ключевые слова:** рак яичников, рецидив, бесплатиновый интервал, топотекан, еженедельное введение

#### The leadership of topotecan in the treatment of recurrent platinum-resistant ovarian cancer

**K.E. Borisov**

*Bashkirsky State Medical University*

*The review presents data on the efficacy of topoisomerase I inhibitor topotecan in patients with recurrent ovarian cancer when compared with other chemotherapeutic agents. It is shown that topotecan may be the drug of choice for platinum-resistant relapse. To reduce the hematologic toxicity is recommended weekly injection of 4 mg/m<sup>2</sup> in 1, 8, 15 days of a 28-day cycle of therapy, as its effectiveness is comparable to the effectiveness of the standard 5-day regime.*

**Key words:** ovarian cancer, recurrence, platinum-free interval, topotecan, weekly regimen

Раком яичников (РЯ) в Российской Федерации в 2009 г. заболело 12 843 женщины. В структуре онкологических заболеваний женских половых органов РЯ занимает 3-е место, однако смертность от этой патологии стабильно держится на 1-м месте, превосходя смертность от рака тела матки (РТМ) и рака шейки матки (РШМ). В 2009 г. умерло 7759 женщин [1]. Это связано прежде всего с особенностями течения заболевания, которое в 60–70% случаев выявляется в III и IV стадиях. Несмотря на то что современное лечение с использованием максимально возможной циторедукции и последующей химиотерапии (ХТ) препаратами платины и таксанами обеспечивает опухолевый ответ (overall response — OR) у 70–80% больных, большинство из них рецидивируют в разные сроки (в среднем через 16 мес) после окончания первичного лечения [2]. В настоящее время рецидивный РЯ рассматривается как хроническое персистирующее и, в целом, неизлечимое заболевание. Целью лечения в этой ситуации является увеличение продолжительности и улучшение качества жизни, что достигается путем контроля симптомов опухоли, продлением времени до прогрессирования, уменьшением связанной с лечением токсичности.

При выборе схемы лечения рецидивного РЯ ключевым моментом является длительность ремиссии. Чувствительность к повторному назначению препаратов платины коррелирует с длительностью интервала

между окончанием первичного лечения и временем возникновения рецидива [3]. При длительности ремиссии более 2 лет эффективность реиндукции препаратами платины сопоставима с эффективностью платины при первичном лечении. Рецидивы, возникшие через 12 мес и более после окончания лечения, являются платиночувствительными, и при них наибольший эффект достигается с помощью повторного назначения препаратов платины. Рецидивы, развившиеся ранее чем через 6 мес после окончания первичного лечения, расцениваются как платинорезистентные и требуют назначения бесплатиновых схем, так же как и прогрессирование в процессе первичной платиносодержащей терапии (платинорефрактерный РЯ). Рецидивы, возникшие в интервале от 6 до 12 мес, считаются частично платиночувствительными. В этом случае целесообразно максимальное продление бесплатинового интервала (БПИ) с помощью неплатиновых схем с целью добиться в дальнейшем большего ответа на платиновую реиндукцию [3].

Для лечения рецидивов РЯ, кроме препаратов платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) и таксанов (паклитаксел, доцетаксел), используют такие препараты, как топотекан, пегилированный липосомальный доксорубин (ПЛД), гемцитабин, альтретамин, треосульфан, этопозид, винорельбин. Возможно назначение антиэстрогенов (тамоксифен), ингибиторов ароматазы. Изучаются некоторые таргетные препараты.



## Эффективность топотекана при рецидивах РЯ

Топотекан — полусинтетический алкалоид, водорастворимый дериват камптотецина — был синтезирован в конце 80-х годов XX в. Топотекан специфически ингибирует энзим топоизомеразу I, которая играет ключевую роль в механизмах репарации ДНК [4]. Экспрессия топоизомеразы I не зависит от клеточного цикла, однако противоопухолевая активность топотекана фазоспецифична и проявляется преимущественно в S-фазе [5]. Эффективность топотекана при РЯ была подтверждена в нескольких исследованиях II фазы [6–15] у пациенток с рецидивом заболевания после проведенной ранее ХТ препаратами платины (табл. 1). ОР наблюдался у 14–33% больных, стабилизация заболевания (stabilization of disease — SD) — у 18–48%. Частота получения ОР была выше у пациенток с платиночувствительным (19–33%), чем у больных с платинорезистентным (14–18%) рецидивом, хотя в целом контроль опухолевого роста (КОР = ОР + SD) достигался приблизительно с одинаковой частотой: 43–80% против 35–75%. Медиана выживаемости без прогрессирования (progression-free

survival — PFS) составила 4,5–11,2 мес, медиана общей выживаемости (overall survival — OS) — 6–21 мес.

На основании данных исследований II фазы, подтвердивших эффективность топотекана, были инициированы рандомизированные исследования III фазы по сравнению эффективности и безопасности применения топотекана и других препаратов при рецидивах РЯ.

## Сравнения топотекана с другими препаратами

### Топотекан и паклитаксел

В исследовании W. Huinink Ten Bokkel et al. [16, 17] сравнивалась моно-ХТ (МХТ) топотеканом (1,5 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 нед; *n* = 112) и паклитакселом (175 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед; *n* = 114). ОР между двумя препаратами достоверно не различался и составлял 20,5% для топотекана и 13,2% — для паклитаксела (*p* = 0,138). SD длительностью ≥ 8 нед наблюдалась у 30 и 33% пациенток соответственно. Медиана PFS составляла 18,9 и 14,7 нед (*p* = 0,076) медиана OS — 63 и 53 нед соответственно (*p* = 0,44). При подгрупповом анализе выявлено двукратное (хотя и статистически недостоверное) преимущество топотекана

Таблица 1. Эффективность применения топотекана при лечении рецидивов РЯ

Автор	Число и характеристика больных	ОР, %	SD, %	mPFS, мес	mOS, мес
A.P. Kudelka et al., 1996 [6]	28 Pt-р.	14	61	8,9	10
G.J. Creemers et al., 1996 [7]	92, из них:			5	
	34 Pt-рефр.	5,9			
	28 Pt-р.	17,8	17,8		
	30 Pt-ч.	26,7	16,7		
E.M. Swisher et al., 1997 [8]	28 Pt-р.	14,3	46,4	4,5	6
M.A. Bookman et al., 1998 [9]	113, из них:			4,2	10,8
	33 Pt-р.	15,2	33,3		
	26 Pt-ч.	19,2	26,9		
P. Hoskins et al., 1998 [10]	63	22,6			
W.P. McGuire et al., 2000 [11]	46 Pt-ч.	32,6	47,8	11,2	> 21,5
I.A. Malik, 2000 [12]	39 (50% — Pt-р.)	28		4,6	11,3
J.D. Li et al., 2002 [13]	29	24,1			
N. Beshara et al., 2002 [14]	43	21	39,5	7,1	11
B. Karabulut et al., 2005 [15]	26	29		8	15

**Примечание.** Здесь и далее: mPFS — медиана PFS, mOS — медиана OS, Pt-р. — платинорезистентный, Pt-рефр. — платинорефрактерный, Pt-ч. — платиночувствительный.



перед паклитакселом по показателю OR у платинорезистентных больных (13,3 % против 6,7 %,  $p = 0,303$ ) и несколько меньшее преимущество — у платиночувствительных пациенток (28,8 % против 20 %,  $p = 0,213$ ). Частота развития нейтропении IV степени оказалась достоверно выше при использовании топотекана (79 % пациенток на 37 % курсов против 23 % больных на 9 % курсов,  $p < 0,01$ ), однако носила обратимый и некумулятивный характер. Качество жизни, оцененное по опроснику EORTC QLQ-C30, в обеих группах больных было одинаковым.

В этом исследовании пациентки при прогрессировании на исследуемом препарате могли получать в 3-й линии препарат сравнения. В итоге 110 больных принимали альтернативный препарат (61 — топотекан и 49 — паклитаксел). OR был достигнут у 13,1 % больных на топотекане и у 10,2 % — на паклитакселе, причем ранее большинство этих пациенток не ответили на предшествующую терапию 2-й линии. Это подтверждает тот факт, что паклитаксел и топотекан обладают сопоставимой эффективностью без перекрестной резистентности [18].

### Топотекан и ПЛД

В исследовании III фазы A.N. Gordon et al. [19, 20] (табл. 2) сравнивали МХТ ПЛД (50 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 нед) и топотеканом (1,5 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 нед). Было рандомизировано 474 пациентки (239 в группе ПЛД и 235 в группе топотекана). Больные классифицировались как платиночувствительные при БПИ длительностью > 6 мес. Таких пациенток насчитывалось 220 (46,4 %). Различий в частоте достижения OR (ПЛД — 19,7 % против топотекан — 17 %,  $p = 0,39$ ) и PFS (16,1 нед против 17 нед,  $p = 0,095$ ) между группами не зарегистрировано. Показатели OS также были одинаковы в течение первого года наблюдения, однако позднее были выявлены некоторые различия в пользу ПЛД. При субгрупповом анализе OS отмечено существенное преимущество ПЛД у платиночувствительных больных (107,9 нед против 70,1 нед,  $p = 0,017$ ) и отсутствие различий между препаратами у платинорезистентных пациенток (36 нед против 41 нед,  $p = 0,618$ ). Однако в данном исследовании не сообщалось о дальнейшем лечении больных при прогрессировании, в том числе и о числе пациенток с платиночувствительным РЯ, получивших реиндукцию препаратами платины. Кроме того, ПЛД на момент исследования не был зарегистрирован для лечения РЯ и был доступен только в процессе исследования. В связи с этим больные с прогрессированием на топотекане не могли в дальнейшем получать ПЛД, в то время как у пациенток, достигших прогрессирования на ПЛД, применение топотекана оказалось возможным. В итоге был сделан вывод о том, что препараты обладают равной эффективностью при рецидивах РЯ, и для

подтверждения преимуществ того или иного препарата необходимы дальнейшие исследования.

Интересные данные приводятся в исследовании J. Dupont et al. [21], где изучалось перекрестное последовательное назначение двух препаратов — ПЛД и топотекана. 64 пациентки получали сначала ПЛД, а затем, при прогрессировании, топотекан (Д → Т), а 25 больных — в обратной последовательности (Т → Д). Различий в стадии заболевания, возрасте, объеме операции и длительности БПИ между группами не зарегистрировано. Установлено, что последовательность назначения указанных препаратов не имела значения, и выживаемость больных в обеих группах была одинаковой: 18,28 мес против 17,75 мес.

Токсичность препаратов существенно различалась. При использовании топотекана значительно чаще наблюдалась гематологическая токсичность IV степени, что требовало редукции дозы в 52 % случаев и применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) — в 29 %. При использовании ПЛД наиболее часто встречались ладонно-подошвенная эритродизестезия (49 %, в том числе III–IV степени —

Таблица 2. Сравнение эффективности использования ПЛД и топотекана при лечении рецидивов РЯ

Показатель	ПЛД (n = 239)	Топотекан (n = 235)	p
<b>Все больные:</b>			
OR, %	19,7	17	0,39
SD, %	32,2	40,4	
mPFS, нед	16,1	17	0,095
mOS, нед	60	56,7	0,341
<b>Платиночувствительные больные (БПИ &gt; 6 мес):</b>			
OR, %	28,4	28,8	0,964
SD, %	37,6	37,8	
mPFS, нед	28,9	23,3	0,037
mOS, нед	108	71,1	0,008
<b>Платинорезистентные больные (БПИ &lt; 6 мес):</b>			
OR, %	12,3	6,5	0,118
SD, %	27,7	42,7	
mPFS, нед	9,1	13,6	0,733
mOS, нед	35,6	41,3	0,455

23%) и стоматит (40%, в том числе III–IV степени — 8%). В то же время качество жизни пациенток, принимавших ПЛД и топотекан, было одинаковым.

### Топотекан и треосульфан

В еще одном исследовании III фазы [22] сравнивалась терапия 2-й линии топотеканом (1,5 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 нед) и алкилирующим препаратом треосульфан (7 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед) у больных с прогрессированием РЯ в течение 0–6 (1-я группа) и 6–12 (2-я группа) мес после терапии 1-й линии паклитакселом и карбоплатином (табл. 3).

Продемонстрировано достоверное превосходство топотекана в частоте и длительности ответа. Гематологическая токсичность III–IV степени значительно чаще встречалась при лечении топотеканом (63,9% против 14,4%,  $p < 0,0001$ ), однако частота развития фебрильной нейтропении была одинаковой. Качество жизни на топотекане и на треосульфане также не различалось.

Таблица 3. Сравнение эффективности применения топотекана и треосульфана при рецидивах РЯ

Показатель	Топотекан (n = 120)	Треосульфан (n = 119)	p
<b>Все больные:</b>			
OR, %	27,5	16	0,03
SD, %	30,8	21	
mPFS, нед	23,1	12,7	0,002
mOS, нед	55	41	0,0023
<b>Платинорезистентные больные (БПИ &lt; 6 мес):</b>			
OR, %	19,3	7	
SD, %	24,6	17,6	
mPFS, нед	18,1	9,4	0,0476
mOS, нед	48,7	31,6	0,1111
<b>Частично платиночувствительные больные (БПИ 6–12 мес):</b>			
OR, %	34,9	24,2	
SD, %	36,5	24,2	
mPFS, нед	28,9	21,4	0,0163
mOS, нед	69,1	59,3	0,0068

### Топотекан и гемцитабин

М. Prasad et al. [23] провели сравнительное исследование эффективности топотекана и гемцитабина у больных платино- и таксанорезистентным РЯ. Топотекан был назначен 51 больной, всего проведено 264 цикла терапии (медиана — 4 цикла на пациентку). КОР наблюдался у 56% больных с mPFS 3,6 мес и mOS 16,8 мес. Гемцитабин получали 56 пациенток, проведено 415 циклов (медиана — 5 циклов на больную). КОР был достигнут у 23,2% пациенток с mPFS 1,8 мес и mOS 8,2 мес, что в 2 раза меньше, чем при терапии топотеканом.

Таким образом, при платинорезистентном рецидиве РЯ топотекан в монотерапии существенно превосходит гемцитабин и треосульфан по частоте достижения ОР и выживаемости, недостоверно превосходит паклитаксел и имеет равную эффективность с ПЛД. Качество жизни пациенток при использовании всех указанных препаратов одинаково.

### Токсичность топотекана и пути ее уменьшения

Лечение топотеканом, так же как и любая другая ХТ, ассоциируется с большим количеством побочных эффектов, которые могут потенциально ухудшать качество жизни пациенток. Для уменьшения тяжести побочных эффектов могут использоваться несколько различных стратегий, например, пре- и постмедикация, модификация дозы и режима введения, изменение пути введения или использование комбинированных режимов.

### Особенности гематологической токсичности топотекана

На основе анализа 8 клинических исследований II и III фазы, в которых применялся топотекан (4124 курса у 879 больных), было показано, что нейтропения IV степени имела место у 78% пациенток. Она начиналась в среднем через 10 дней после начала терапии, длилась в среднем 7 дней, причем наиболее выраженное снижение показателей крови наблюдалось после первого курса ХТ, в то время как в дальнейшем токсичность была менее выражена [24]. Аналогичная картина была отмечена в отношении тромбоцитопении. Надир был наиболее выражен после проведения первого курса ХТ ( $46 \times 10^9/\text{л}$ ) и достоверно отличался от такового после второго ( $82 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,0007$ ) и последующих курсов ХТ [25].

В целом лечение топотеканом переносилось удовлетворительно, и нередко больные могли получить более 6 запланированных курсов ХТ без выраженной токсичности, причем продление ХТ сопровождалось увеличением частоты достижения ОР и выживаемости. При ретроспективном анализе группы пациенток с рецидивным РЯ, фаллопиевых труб или перитоне-

альной карциномой, которые в случае отсутствия прогрессирования получили более 6 запланированных курсов МХТ топотеканом (8–22, в среднем 14 циклов на пациентку), ОР наблюдался у 53% больных, у остальных была отмечена SD. В 2/3 случаев из-за гематологической токсичности пришлось редуцировать дозы, а половине пациенток потребовались гемотрансфузии и назначение Г-КСФ. Тем не менее медиана PFS составила 28 (от 9 до 88) мес, что довольно много для этой группы больных. Кумуляции токсического действия препарата не зафиксировано [26].

В более крупном метаанализе, включавшем результаты 5 клинических исследований ( $n = 523$ ) [27] также было показано, что пациентки, прекратившие лечение после 6 курсов МХТ не по причинам прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, имели медиану OS 83,6 нед по сравнению со 107 нед у больных, продолживших лечение.

### Эффективность и безопасность сниженных доз топотекана

Несмотря на некумулятивный характер, гематологическая токсичность топотекана продолжает оставаться серьезной проблемой из-за необходимости редукции доз, отсрочки курсов, гемотрансфузий, дорогостоящего лечения Г-КСФ. С целью уменьшения токсичности препарата проводилось изучение эффективности и безопасности более низких доз, тем более что у большинства больных дозы все равно редуцируются из-за токсичности. В табл. 4 представлены результаты терапии многократно предлеченных (3-я и последующие линии ХТ) пациенток с платинорезистентным/рефрактерным РЯ. Эффективность применения сниженных доз сопоставима с эффективностью использования стандартного ре-

жима: 7–22% больных достигли ОР длительностью 3–10 мес, еще 18–46% — SD. Частота развития нейтропении IV степени была ниже, чем таковая в аналогичных исследованиях стандартной дозировки, хотя суммарное значение токсичности III и IV степени изменилось мало. Несмотря на то что прямого сравнительного исследования стандартных и низких доз топотекана не проводилось, тем не менее представленные данные свидетельствуют о том, что снижение суточной дозы топотекана в 5-дневном режиме с 1,5 до 1,0–1,25 мг/м<sup>2</sup> обладает существенно меньшей токсичностью без потери эффективности.

С учетом того что суммарная частота гематологической токсичности III–IV степени оставалась достаточно высокой даже при лечении сниженными дозами топотекана, были предприняты попытки модификации режимов введения, а именно:

- уменьшение длительности курса с 5 до 3 дней;
- длительная инфузия в течение 21 дня;
- еженедельная 72-часовая инфузия;
- еженедельная 24-часовая инфузия;
- еженедельное болюсное введение.

### Эффективность и безопасность укороченного курса МХТ топотеканом

При изучении 3-дневного курса лечения топотеканом было установлено, что максимально переносимая доза (MTD) равна 3,75 мг/м<sup>2</sup>/день [34]. В нескольких исследованиях II фазы такой модифицированный курс продемонстрировал результаты, сопоставимые со стандартным 5-дневным режимом при меньшей токсичности. ОР был достигнут у 7–17% платинорезистентных и у 14–43% платиночувствительных больных, а КОР, в целом, у 28–54 и 61–74% пациенток соответственно.

Таблица 4. Эффективность использования сниженных доз топотекана при рецидивах РЯ

Автор	Число больных	ОР, %	SD, %	Нп III + IV / Нп IV, %	Тп III + IV / Тп IV, %
Е.М. Swisher et al., 1997 [8]	28	14,3	46,4	92/61	67/42
G. Aravantinos et al., 1998 [28]	17	18	18	36/Нд	50/Нд
Н.А. Nielsen et al., 2000 [29]	30	7	27	86/33	20/0
М. Rodriguez, P.G. Rose, 2001 [30]	36	22	22	84/49	35/5
В. Gronlund et al., 2002 [31]	43	11,6	30,2	Нд/5,1	Нд/4,7
В. Piura, А. Rabinovich 2005 [32]	29	20,6	41,4	69/Нд	9/Нд
S.K. Mitchell et al., 2005 [33]	27			87/0	67/12

Примечание. Здесь и далее: Нп — нейтропения, Тп — тромбоцитопения, Нд — нет данных.

Таблица 5. Эффективность проведения укороченного 3-дневного курса МХТ топотеканом у больных с рецидивами РЯ

Автор	Число и характеристика больных (доза)	OR, %	SD, %	Нп III + IV/ Нп IV, %	Тп III + IV / Тп IV, %
M. Markman et al., 2000 [35]	29 Pt-р. (1,5 мг/м <sup>2</sup> )	7	21	Нд/24	10/0
D.S. Miller et al., 2003 [36]	29 Pt-ч. (2 мг/м <sup>2</sup> )	14	55	90/60	Нд/3
J.V. Brown 3rd et al., 2003 [37]	28 (2 мг/м <sup>2</sup> )	32 (43% — у Pt-ч.)	18	54/24	Нд/1
T.J. Herzog et al., 2006 [38]	40 Pt-ч. (2 мг/м <sup>2</sup> )	24	50	90/Нд	2/Нд
M. Calcagno et al., 2009 [39]	68 (1,5 мг/м <sup>2</sup> )	17	37	18/0	3/3

При этом частота развития нейтропении и тромбоцитопении IV степени была меньше, чем таковая при стандартном 5-дневном курсе (табл. 5).

### Эффективность и безопасность длительных инфузий топотекана

Длительные инфузии топотекана были предложены на основании его механизма действия. Поскольку топотекан является S-фазоспецифичным, его цитотоксичность зависит от частоты введения: пролонгированная экспозиция топотекана повышает вероятность вхождения клеток в S-фазу клеточного цикла в период действия препарата, что приводит к увеличению числа клеток, подвергающихся апоптозу.

H. Hochster et al. [40] при проведении непрерывной 21-суточной инфузии (0,4 мг/м<sup>2</sup>/сут) получили OR у 35% больных, причем у платинорефрактерных пациентов OR составил 33%. Нейтропения III степени отмечалась у 29% больных, IV — у 4%, тромбоцитопения III–IV степени — у 4%. Значительно возросло количество пациенток с анемией: 52% нуждались в гемотрансфузиях. M. Gore et al. [41] при проведении аналогичного лечения у 35 больных получили лишь 9% OR при 9% нейтропении IV степени. Еще в двух небольших исследованиях 14–21-суточных инфузий [42, 43] вообще не наблюдалось гематологической токсичности III–IV степени, при этом уровень OR был 17–22% и SD — 33–44%.

Более короткая 72-часовая (2 мг/м<sup>2</sup>/сут) еженедельная инфузия обеспечила скромный эффект — OR 9% и SD 27% при невысокой токсичности, а 24-часовые (8,5 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед) инфузии вообще оказались неэффективными: OR 4–7%, нейтропения IV степени — 86% [44–46]. Поскольку для проведения длительных инфузий необходимы имплантация венозного порта и использование инфузионных помп, что чревато увеличением числа инфекционных осложнений, то эти режимы были признаны неудобными и в настоящее время не используются.

### Эффективность и безопасность еженедельного введения топотекана

Гораздо более широкое применение нашла методика еженедельного введения препарата. Одними из первых еженедельный режим изучили P. Hoskins et al. [10]. Топотекан вводился путем 24-часовой инфузии в дозе 1,75 мг/м<sup>2</sup> 4 нед каждого 6-недельного цикла. По сравнению со стандартным режимом применение еженедельной инфузии оказалось менее эффективным: OR 23% против 3% ( $p = 0,026$ ). Однако частота достижения SD составила 29% против 44%, и, таким образом, КОР в обеих группах был почти одинаковым: 52% против 47%. Медиана времени до прогрессирования составила 2,9 и 1,8 мес соответственно, а OS — 11 и 12,4 мес. Как и ожидалось, миелосупрессия III–IV степени наблюдалась значительно реже при использовании еженедельного режима, чем при 5-дневном (52% против 94%). Очень низкая частота получения OR в группе еженедельных инфузий в этом исследовании могла объясняться недостаточной дозой плотностью топотекана. При стандартном 5-дневном режиме она составляет 2,5 мг/м<sup>2</sup>/нед, а при еженедельной инфузии в исследовании P. Hoskins et al. — лишь 1,2 мг/м<sup>2</sup>/нед. В дальнейшем доза топотекана была увеличена.

H.D. Homesley et al. [47] провели исследование эффективности еженедельного введения топотекана с эскалацией дозы. Установлено, что минимально эффективная доза составляет 2 мг/м<sup>2</sup>/нед, МТД — 6 мг/м<sup>2</sup>, а МТД без назначения Г-КСФ (рекомендованная к применению) — 4 мг/м<sup>2</sup>/нед. Нейтропения IV степени имела место лишь у 1 (3%) из 35 больных, нейтропения III степени — у 17%, тромбоцитопения III степени — у 9%. OR наблюдался у 13% и SD — у 19% пациенток при дозах топотекана > 2 мг/м<sup>2</sup>. В дальнейшем было проведено несколько небольших исследований [48–58], которые продемонстрировали сопоставимую эффективность еженедельного и стандартного режимов. При этом было показано, что еженедельный режим одинаково эффек-

Таблица 6. Эффективность еженедельного введения топотекана при рецидивах РЯ

Автор	Число больных (Pt-ч. / Pt-р.)	Эффективность	Нп III–IV, %	Тп III–IV, %
S.M. Bhoola et al., 2004 [48]	50 (0/50)	OR 31 %, SD 43 %	18	10
R. Largillier et al., 2007 [49]	21 (0/21)	OR 23,8 %, mOS 20,1 мес	33,3	4,8
T. Le et al., 2007 [50]	22 (0/22)	OR 9,1 %, SD 31,8 %, mPFS 4,8 мес, mOS 15 мес	9	Нд
F. Abushahin et al., 2008 [51]	69 (0/69)	OR 20,3 %, mPFS 5,7 мес	7	0,9
T. Levy et al., 2004 [52]	23 (13/10)	OR 47,8 %, mPFS 4,9 мес, mOS 12 мес	4	17
D.M. O'Malley et al., 2005 [53]	32 (16/16), 2,5 мг/м <sup>2</sup>	OR 18 %, SD 38 %	6	3
T. Safra et al., 2007 [54]	63 (35/28)	OR 23,8 %, SD 54,1 %, mPFS 6,2 мес, mOS 22,3 мес	7,9	4,8
I. Vandenput et al., 2007 [55]	20 (8/12)	OR 10 %, SD 20 %, mPFS 5,8 мес	55	20
W.A. Spannuth et al., 2007 [56]	29 (29/0)	OR 13,6 %, SD 54,5 %	31	Нд
R. Morris et al., 2008 [57]	41 (41/0)	OR 24 %, SD 42 %, mOS 21,2 мес	17	7
J.V. Brown 3rd et al., 2008 [58]	39 (39/0)	OR 10,3 %, SD 10,3 %, mPFS 2,8 мес	7,7	2,6

тивен как у платиночувствительных, так и у платинорезистентных больных (табл. 6).

### Сравнение 5-дневного и еженедельного режимов введения топотекана

В исследовании GOG 146Q (T.J. Herzog et al. [59]) сравнивали эффективность 5-дневного режима введения топотекана в дозе 1,25 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день каждые 3 нед и еженедельного режима препарата в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед у пациенток с платиночувствительными рецидивами РЯ, фаллопиевых труб и первичной перитонеальной карциномы. Нейтропения III–IV степени отмечалась у 93 % против 28 % больных, тромбоцитопения III–IV степени — у 47 % против 9 %. Показатели эффективности были следующими: OR 26,7 % против 12,3 %, SD 53,3 % против 49,2 %, прогрессирование заболевания (PD) — 13,3 % против 32,3 %. К сожалению, в данном исследовании число больных в группах было различным, поскольку исследователи отказывались набирать пациенток в группу 5-дневного введения. В связи с этим в данную группу было включено всего 15 больных, что не позволило сделать выводы в отношении выживаемости. Можно было провести лишь косвенное сравнение выживаемости пациенток при использовании еженедельного режима с показателями выживаемости

при стандартном 5-дневном режиме из других исследований, проводимых GOG [11]. В исследовании T.J. Herzog mPFS при еженедельном режиме составляла 4,8 мес, что в 2 раза меньше, чем при стандартном режиме в исследовании GOG 146Q (9,6 мес), хотя на OS это не отражалось: при еженедельном введении mOS составляла 27,8 мес, а при стандартном введении в исследовании GOG 146Q — 20,2 мес.

Подобное исследование при платинорезистентных рецидивах РЯ провели J. Sehouli et al. (исследование TOWER [60]). Еженедельное введение топотекана имело равную эффективность со стандартным введением: OR наблюдался у 47 и 58 % больных соответственно ( $p = 0,2$ ), mPFS и mOS также существенно не различались: PFS 3,2 мес против 4,4 мес ( $p = 0,08$ ), mOS — 9,6 мес против 9,3 мес. При этом еженедельное введение топотекана достоверно реже вызывало анемию, нейтропению и тромбоцитопению.

Таким образом, установлено, что при сопоставимой активности еженедельный режим отличается от стандартного 5-дневного более благоприятным профилем токсичности, что может иметь значение при лечении повторных (особенно платинорезистентных) рецидивов, когда целью лечения является не столько достижение OR, сколько КОР и поддержание удовлетворительного качества жизни.



## Лекарственные комбинации с включением топотекана

Эффективность и безопасность поли-ХТ на основе топотекана

С целью повышения эффективности и уменьшения токсичности были предприняты попытки применения топотекана в комбинации с другими цитостатиками, зарегистрированными для лечения рецидивов РЯ, такими как гемцитабин (G), цисплатин (Cis), карбоплатин (Carb), оксалиплатин (Oxa), ПЛД, паклитаксел (P), доцетаксел (D), циклофосфамид (Cph), ифосфамид (Ifo), этопозид [61–75] (табл. 7). К сожалению,

было проведено только одно крупное рандомизированное исследование III фазы, в котором были сопоставлены монотерапия топотеканом и поли-ХТ (ПХТ) с включением топотекана [76].

Сравнению между собой подлежали:

- 1) монотерапия топотеканом в дозе 1,25 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни и 2 неплатиновые комбинации;
- 2) топотекан — 1 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни + этопозид — 50 мг перорально на 6–12-й дни каждые 3 нед;
- 3) топотекан в дозе 0,5 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-й дни + гемцитабин — 800 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и 600 мг/м<sup>2</sup> на 8-й день каждые 3 нед.

Таблица 7. Эффективность использования комбинаций на основе топотекана при рецидивах РЯ

Автор	Комбинация	Число больных	Эффективность, %	Выживаемость, мес	Токсичность, %
S. Gregg et al., 2001 [61]	T 0,9 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + G 800 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни каждые 4 нед	24	OR 12,5, SD 37,5		
J. Sehouli et al., 2004 [62]	T 0,5 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + G 600–800 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни каждые 3 нед	23	OR 26, SD 17	mOS 15,3	Тп IV — 1,2
F. Joly et al., 2009 [63]	T 2,5 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни + G 1000 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед	77	OR 14, SD 53	mPFS 3,7, mOS 12,1	Нп III — 17, Нп IV — 4
D. Gupta et al., 2009 [64]	T 3,5 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни + D 30 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед	27	OR 25, SD 13	mPFS 8,5, mOS 18,5	Нп IV — 4
G.P. Stathopoulos et al., 2007 [65]	T 1,75 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни + P 70 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни каждые 4 нед	45	OR 39, SD 43	mOS 9	Нп III — 11
S.A. Gramande, M.S. Piver, 1999 [67]	T 0,6 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + Cis 50 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 4 нед	20	OR 13,3, SD 60	mPFS 4, mOS 7	Нп IV — 30, Тп IV — 50
H. Kang et al., 2009 [68]	T 1 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + Carb AUC 5 на 5-й день каждые 3 нед	59	OR 26,4	mPFS 6, mOS 19	Нп IV — 40,7, Тп IV — 32,2
P.G. Rose et al., 011 [69]	T 2,5 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни + Carb AUC 5 каждые 3 нед	55	OR 31	mPFS 10,2	Нп III — 29, Нп IV — 11
D. Koensgen et al., 2008 [70]	T 0,75 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни + Carb AUC 5 каждые 3 нед	26	OR 67	mPFS 9,5, mOS 19,4	Нп IV — 0,7, Нп III — 26,2, Тп III — 31
J.C. Elkas et al., 2007 [71]	T 2–4 мг/м <sup>2</sup> в 1, 8, 15-й дни + Oxa 85 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 15-й дни каждые 4 нед	13	OR 0, SD 44		Нп III — 15,4
M. Verhaar-Langereis et al., 2006 [72]	T 1 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни + ПЛД 30 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед	27	OR 28	mPFS 7, mOS 9,2	Нп III–IV — 70, Тп III–IV — 41
S. Chiara et al., 2004 [73]	T 1,3 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни + Ifo 1,5 г/м <sup>2</sup> в 1-й и 2-й дни (+ месна) каждые 3 нед	39	OR 41, SD 25,6	mOS 15	Нп III–IV — 25
P. Hanjani et al., 2002 [74]	T 1,25 мг/м <sup>2</sup> в 1–3-й дни + Cph 600 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день каждые 3 нед	36 (17/19)	OR 25, SD 44,5	mPFS 5,4, mOS 23,5	Нп IV — 68,6, Тп III — 18,3

Существенных различий между этими тремя группами ни по частоте достижения OR (27,8% против 36,1% против 31,6%), ни по показателям OS не зарегистрировано. Однако применение комбинированных схем достоверно чаще сопровождалось развитием тромбоцитопении и нейтропении.

Таким образом, в настоящее время нет данных, свидетельствующих о преимуществах ПХТ перед МХТ топотеканом при платинорезистентных рецидивах РЯ.

### *Эффективность и безопасность комбинаций топотекана с некоторыми таргетными препаратами*

В последнее время появилось новое направление в лечение рецидивов РЯ — включение в схемы терапии таргетных препаратов, в частности действующих на ангиогенез. В опытах *in vitro* было установлено, что метронормное введение топотекана оказывает выраженное действие на эндотелий сосудов, уменьшая плотность сосудистой сети в опухоли и снижая уровень проангиогенных регуляторов Hif-1 $\alpha$  и VEGF [77]. Предполагалось, что добавление к топотекану антиангиогенных препаратов приведет к синергизму комбинации. L.S. Downs Jr. et al. [78] провели сравнение эффективности монотерапии топотеканом с комбинацией топотекана и талидомида. OR наблюдался у 21% больных на топотекане и у 47% — при использовании комбинированной схемы ( $p = 0,036$ ), медиана PFS составила 4 мес против 6 мес ( $p = 0,02$ ), а медиана OS — 14,8 мес против 18,8 мес ( $p = 0,67$ ). Добавление талидомида сопровождалось увеличением частоты развития тромбоцитопении и неврологических нарушений.

В исследовании II фазы K.F. McGonigle et al. [79] изучали еженедельное применение топотекана в комбинации с бевацизумабом, который вводился по 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждого 4-недельного цикла. Сорок

платинорезистентных пациенток получили в среднем по 8 курсов ХТ. У 25% больных был достигнут OR и у 35% — SD, т. е. КОР составил 60%. Медианы PFS и OS составили 7,8 и 16,6 мес соответственно. Токсичность III–IV степени была представлена нейтропенией (18%), гипертензией (20%) и гастроинтестинальными нарушениями (18%). В целом комбинация продемонстрировала достаточно высокую активность (25%) по сравнению с монотерапией топотеканом (14–18%) при невысокой токсичности и рекомендована к дальнейшему изучению.

Кроме того, продолжается исследование комбинаций топотекана с сорафенибом [80], эрлотинибом [81], лапатинибом [82], пазопанибом [83].

### **Заключение**

РЯ занимает 1-е место по смертности у женщин с опухолями половых органов, что связано с высоким уровнем рецидивирования и формированием резистентности к проводимой терапии. Топотекан является препаратом выбора для лечения платинорезистентного РЯ. По эффективности и продолжительности эффекта он превосходит гемцитабин и треоосульфат, недостоверно превосходит паклитаксел и сопоставим с ПЛД. Дозолимитирующим видом токсичности служит нейтропения, которая может быть существенно уменьшена снижением разовой дозы с 1,5 до 1 мг/м<sup>2</sup> или уменьшением длительности курса с 5 до 3 дней. Еженедельное введение топотекана в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> является предпочтительным, поскольку при сопоставимой эффективности со стандартным режимом его гематологическая токсичность в несколько раз ниже. Добавление к топотекану других ХТ-агентов, как правило, не приводит к увеличению эффективности, но более токсично. Исключения составляют комбинации топотекана с антиангиогенными препаратами бевацизумабом или талидомидом, которые рекомендованы к дальнейшему изучению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(3).
2. Bookman M.A., Brady M.F., McGuire W.P. et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a phase III trial of the gynecologic cancer intergroup. J Clin Oncol 2009; 27(9):1419–25.
3. Bookman M.A. Extending the platinum-free interval in recurrent ovarian cancer: the role of topotecan in second-line chemotherapy. The Oncologist 1999;4(2):87–94.
4. Kingsbury W.D., Boehm J.C., Jakas D.R. et al. Synthesis of water-soluble (aminoalkyl) camptothecin analogues: inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. J Med Chem 1991;(34):98–107.
5. Del Bino G., Lassota P., Darzynkiewicz Z. The S-phase cytotoxicity of camptothecin. Exp Cell Res 1991;(193):27–35.
6. Kudelka A.P., Tresukosol D., Edwards C.L. et al. Phase II study of intravenous topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1996;14(5):1552–7.
7. Creemers G.J., Bolis G., Gore M. et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. J Clin Oncol 1996;14(12):3056–61.
8. Swisher E.M., Mutch D.G., Rades J.S. et al. Topotecan in platinum- and paclitaxel-resistant ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997;66(3):480–6.
9. Bookman M.A., Malmstrom H., Bolis G. et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. J Clin Oncol 1998;16(10):3345–52.
10. Hoskins P., Eisenhauer E., Beare S. et al. Randomized phase II study of two schedules of

- topotecan in previously treated patients with ovarian cancer: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2233–7.
11. McGuire W.P., Blessing J.A., Bookman M.A. et al. Topotecan has substantial antitumor activity as first-line salvage therapy in platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18(5):1062–7.
  12. Malik I.A. An open label evaluation of topotecan in patients with relapsed or refractory epithelial ovarian cancer — single institution experience in a developing country. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(6):443–8.
  13. Li J.D., Guan Z.Z., Liu J.H. et al. Phase II clinical study of topotecan hydrochloride in patients with recurrent advanced ovarian cancer. *Ai Zheng* 2002;21(4):416–20.
  14. Beshara N., Fung Kee Fung M., Faught W. The role of topotecan as second-line therapy in patients with recurrent ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2002;23(4):287–90.
  15. Karabulut B., Sezgin C., Terc M.C. et al. Topotecan in platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Chemotherapy* 2005;51(6):347–51.
  16. Ten Bokkel Huinink W., Gore M., Carmichael J. et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2183–93.
  17. Ten Bokkel Huinink W., Lane S.R., Ross G.A. Long-term survival in a phase III, randomized study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15(1):100–3.
  18. Gore M., Ten Bokkel Huinink W., Carmichael J. et al. Clinical evidence for topotecan-paclitaxel non-cross-resistance in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(7):1893–900.
  19. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3312–22.
  20. Gordon A.N., Tonda M., Sun S., Rackoff W. Doxil Study 39–40 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomised study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1–8.
  21. Dupont J., Aghajanian C., Andrea G. et al. Topotecan and liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: is sequence important? *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(Suppl 1):68–73.
  22. Meier W., du Bois A., Reuss A. et al. Topotecan versus treosulfan, an alkylating agent, in patients with epithelial ovarian cancer and relapse within 12 months following 1st-line platinum/paclitaxel chemotherapy. A prospectively randomized phase III trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol. Oncol* 2009;114(2):199–205.
  23. Prasad M., Ben-Porat L., Hoppe B. et al. Costs of treatment and outcomes associated with second-line therapy and greater for relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):223–8.
  24. Armstrong D.K., Spriggs D., Levin J. et al. Hematologic safety and tolerability of topotecan in recurrent ovarian cancer and small cell lung cancer: an integrated analysis. *Oncologist* 2005;10(9):686–94.
  25. Goldwasser F., Butaud X., Gross M. et al. Decreased topotecan platelet toxicity with successive topotecan treatment cycles in advanced ovarian cancer patients. *Anticancer Drugs* 1999;10(3):263–5.
  26. Cormio G., Loizzi V., Gissi F. et al. Long-term topotecan therapy in recurrent or persistent ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32(2):153–5.
  27. Mobus V., Kieback D.G., Kaubitzsch S.K. Duration of chemotherapy with topotecan influences survival in recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Anticancer Res* 2007;27(3):1581–7.
  28. Aravantinos G., Zafiropoulos A., Bafaloukos D. et al. Topotecan in heavily pretreated platinum resistant ovarian cancer patients. 10th Symposium of New Drugs in Cancer Therapy. Amsterdam, 1998. Abstr 67.
  29. Nielsen H.A., Nielsen D., Engelholm S.A. Effect of topotecan on serum CA-125 in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:383–8.
  30. Rodriguez M., Rose P.G. Improved therapeutic index of lower dose topotecan chemotherapy in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:257–62.
  31. Gronlund B., Hansen H.H., Høgdall C., Engelholm S.A. Efficacy of low-dose topotecan in second-line treatment for patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2002;95(8):1656–62.
  32. Piura B., Rabinovich A. Topotecan in heavily pretreated patients with recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(4):612–7.
  33. Mitchell S.K., Carson L.F., Judson P., Downs L.S. Jr. Efficacy and tolerability of lower-dose topotecan in recurrent ovarian cancer: a retrospective case review. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(5):793–8.
  34. Brown 3rd J.V., Peters 3rd W.A., Rettenmaier M.A. et al. A phase I trial of a 3-day topotecan Q 21 days for recurrent epithelial cancers of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Gynecol Oncol* 2000;79:495–8.
  35. Markman M., Kennedy A., Webster K. et al. Phase 2 evaluation of topotecan administered on a 3-day schedule in the treatment of platinum- and paclitaxel-refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:116–9.
  36. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S., McMeekin D.S. Phase II evaluation of three-day topotecan in recurrent platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2003;98(98):1664–9.
  37. Brown J.V. 3rd, Peters W.A. 3rd, Rettenmaier M.A. et al. Three-consecutive-day topotecan is an active regimen for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;88(2):136–40.
  38. Herzog T.J., Powell M.A., Rader J.S. et al. Phase II evaluation of a 3-day infusion of topotecan in patients with recurrent ovarian or primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):637–41.
  39. Calcagno M., Bellati F., Palaia I. et al. Three-day topotecan schedule in heavily pretreated recurrent ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(3):455–9.
  40. Hochster H., Wädler S., Runowicz C. et al. Activity and pharmacodynamics of 21-day topotecan infusion in patients with ovarian cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. New York Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2553–61.
  41. Gore M., Rustin G., Schüller J. et al. Topotecan given as a 21-day infusion in the treatment of advanced ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001;84(8):1043–6.
  42. Denschlag D., Watermann D., Horig K. et al. Topotecan as a continuous infusion over 14 days in recurrent ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 2004;24(2):1267–9.
  43. Elcas J.C., Holschneider C.H., Katz B. et al. The use of continuous infusion topotecan in persistent and recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(2):138–41.
  44. Rose P.G., Gordon N.H., Fusco N. et al. A phase II and pharmacokinetic study of weekly 72-h topotecan infusion in patients with platinum-resistant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):228–34.
  45. Markman M., Blessing J.A., Alvarez R.D. et al. Phase II evaluation of 24-h continuous infusion topotecan in recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;77(1):112–5.
  46. Markman M., Blessing J.A., DeGeest K. et al. Lack of efficacy of 24-h infusional topotecan in platinum-refractory ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 1999;75(3):444–6.
  47. Homesley H.D., Hall D.J., Martin D.A. et al. A dose-escalating study of weekly bolus topotecan in previously treated ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):394–9.
  48. Bhoola S.M., Coleman R.L., Herzog T. et al. Retrospective analysis of weekly topotecan as salvage therapy in relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):564–9.

49. Largillier R., Valenza B., Ferrero J.M. et al. Haematological evaluation of weekly therapy with topotecan for the treatment of recurrent ovarian cancer resistant to platinum-based therapy. *Oncology* 2007;73(3-4):177-84.
50. Le T., Hopkins L., Baines K.A. et al. Prospective evaluation of weekly topotecan in recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(3):428-31.
51. Abushahin F., Singh D.K., Lurain J.R. et al. Weekly topotecan for recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):53-7.
52. Levy T., Inbar M., Menczer J. et al. Phase II study of weekly topotecan in patients with recurrent or persistent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):686-90.
53. O'Maley D.M., Azodi M., Makkenchery A. et al. Weekly topotecan in heavily pretreated patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;98:242-8.
54. Safra T., Menczer J., Bernstein R. et al. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105(1):205-10.
55. Vandenput I., Amant F., Neven P. et al. Effectiveness of weekly topotecan in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Oncol* 2007;17(1):83-7.
56. Spannuth W.A., Leath C.A. 3rd, Huh W.K. et al. A phase II trial of weekly topotecan for patients with secondary platinum-resistant recurrent epithelial ovarian carcinoma following the failure of second-line therapy. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):591-5.
57. Morris R., Alvarez R.D., Andrews S. et al. Topotecan weekly bolus chemotherapy for relapsed platinum-sensitive ovarian and peritoneal cancers. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):346-52.
58. Brown J.V.3rd, Rettenmaier M.A., Lopez K.L. et al. A phase II, multicenter trial of weekly topotecan in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial cancers of the ovary and peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(2):249-54.
59. Herzog T.J., Sill M.W., Walker J.L. et al. A phase II study of two topotecan regimens evaluated in recurrent platinum-sensitive ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group Study (GOG 146Q). *Gynecol Oncol* 2011;120(3):454-8.
60. Sehouli J., Stengel D., Harter P. et al. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: a randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(2):242-8.
61. Gregg S., Salerno M.G., D'Agostino G. et al. Topotecan and gemcitabine in platinum/paclitaxel-resistant ovarian cancer. *Oncology* 2001;60(1):19-23.
62. Sehouli J., Stengel D., Oskay G. et al. Dose finding study for combination treatment with topotecan and gemcitabine of patients with recurrent ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy with Paclitaxel and platinum. *Onkologie* 2004;27(1):58-64.
63. Joly F., Petit T., Pautier P. et al. Weekly combination of topotecan and gemcitabine in early recurrent ovarian cancer patients: a French multicenter phase II study. *Gynecol Oncol* 2009;115(3):382-8.
64. Gupta D., Owers R.L., Kim M. et al. A phase II study of weekly topotecan and docetaxel in heavily treated patients with recurrent uterine and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009;113(3):327-30.
65. Stathopoulos G.P., Malamos N.A., Aravantinos G. et al. Weekly administration of topotecan-paclitaxel as second-line treatment in ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60(1):123-8.
66. Lortholary A., Largillier R., Weber B. et al. Weekly paclitaxel as single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: the CARTAXHY randomized phase II trial from Group d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol* 2012;23(2):346-52.
67. Gramande S.A., Piver M.S. Role of salvage chemotherapy with topotecan and cisplatin in patients with paclitaxel- and platinum-resistant recurrent ovarian or primary peritoneal cancer: a phase II pilot study. *J Surg Oncol* 1999;72(3):162-6.
68. Kang H., Kim T.J., Lee Y.Y. et al. Topotecan combined with carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer: results of a single-institutional phase II study. *Gynecol Oncol* 2009;114(2):210-4.
69. Rose P.G., Monk B.J., Provencher D. et al. An open-label, single-arm Phase II study of intravenous weekly (Days 1 and 8) topotecan in combination with carboplatin (Day 1) every 21 days as second-line therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120(1):38-42.
70. Koensgen D., Stengel D., Belau A. et al. Topotecan and carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Results of multicenter NOGGO: phase I/II study. *Cancer Chemother. Pharmacol* 2008; 62(3):393-400.
71. Elkas J.C., Winter W.E. 3rd, Chernofsky M.R. et al. A phase I trial of oxaliplatin and topotecan in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;104(2):422-7.
72. Verhaar-Langereis M., Karakus A., van Eijkeren M. et al. Phase II study of the combination of pegylated liposomal doxorubicin and topotecan in platinum-resistant ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):65-70.
73. Chiara S., Tognoni A., Pastrone I. et al. Topotecan and ifosfamide as salvage treatment in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93(2):474-8.
74. Hanjani P., Nolte S., Shahin M.S. Phase II evaluation of 3-day topotecan with cyclophosphamide in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002;85(2):278-84.
75. Hochster H., Chen T.T., Lu J.M. et al. Tolerance and activity of oxaliplatin with protracted topotecan infusion in patients with previously treated ovarian cancer. A phase I study. *Gynecol Oncol* 2008;108(3):500-4.
76. Sehouli J., Stengel D., Oskay-Oezcelik G. et al. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26(19):3176-82.
77. Merrit W.M., Danes C.G., Shahzad M.M.K. et al. Anti-angiogenic properties of metronomic topotecan in ovarian carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2009;8(16):1596-603.
78. Downs L.S. Jr., Judson P.L., Argenta P.A. et al. A prospective randomized trial of thalidomide with topotecan compared with topotecan alone in women with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2008; 112(2):331-9.
79. McGonigle K.F., Muntz H.G., Vuky J. et al. Combined weekly topotecan and bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011;117(16):3731-40.
80. Ramasubbaiah R., Perkins S.M., Schilder J. et al. Sorafenib in combination with weekly topotecan in recurrent ovarian cancer, a phase I/II study of the Hoosier Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2011;123(3):499-503.
81. Schwartzberg L.S., Stewart C.F., Schaiquevich P. et al. Phase I dosage-finding and pharmacokinetic (PK) study of intravenous topotecan and oral erlotinib in patients (pts) with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2008;20; abstr 2549.
82. Molina J.R., Kaufmann S.H., Reid J.M. et al. Evaluation of lapatinib and topotecan combination therapy: tissue culture, murine xenograft, and phase I clinical trial data. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7900-8.
83. Hashimoto K., Man S., Xu P. et al. Potent preclinical impact of metronomic low-dose oral topotecan combined with the antiangiogenic drug pazopanib for the treatment of ovarian cancer. *Mol Cancer Ther* 2010;9(4):996-1006.



## Сохранение функции яичников в процессе комбинированного лечения рака шейки матки

Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, О.Е. Левченко, П.А. Крузе  
ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону

Контакты: Полина Александровна Крузе rnoi@list.ru

*Фиксация оставленных яичников к круглой маточной связке благодаря их транспозиции позволяет сохранить овариальную функцию не только во время лучевой терапии рака шейки матки стадии Ib, но и после нее — за счет сохранения сосудов яичника в физиологическом положении. Этот метод препятствует хирургической и лучевой кастрации.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, мобилизация сохраненных яичников

### Preservation of ovary function during combined treatment for cervical cancer

*Yu.S. Sidorenko, G.A. Nerodo, O.E. Levchenko, P.A. Kruze*

*Federal State Budgetary Institution Rostov Cancer Research Institute of Oncology,  
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Rostov-on-Don*

*Fixation of the preserved ovaries to uterine round ligament allow to retain ovarian function, not only during postoperative radiotherapy of stage Ib cervical cancer due to their transposition, but also after completing pelvic radiation because of preserved ovarian blood vessels in physiological place. This method prevents surgical and radiologic castration.*

**Key words:** cervical cancer, mobilization of the preserved ovaries

#### Введение

Данные литературы свидетельствуют о росте заболеваемости раком шейки матки (РШМ) у молодых социально активных женщин (в возрасте до 35 лет). Заболеваемость РШМ в последние годы составила 20% от общего числа пациенток [1–4]. В последнее время, наряду с радикализмом лечения онкологических больных, преследуется цель повышения качества их жизни. Так, у молодых женщин при РШМ Ib стадии рекомендуемой операцией является расширенная гистерэктомия с сохранением яичников и выведением их из зоны облучения для предотвращения развития посткастрационного синдрома.

Открытым остается вопрос: какова будет функция яичников при удалении матки в связи с возможной последующей редукцией в них кровотока? Уже давно доказано, что существует 3 типа кровоснабжения яичников. При первом подразумевается равномерный приток крови к гонадам из ветвей маточной и яичниковой артерии, при втором питание происходит преимущественно из ветви маточной артерии, а третий характеризует преобладание кровоснабжения из яичниковой артерии [5]. Таким образом, использование органосохраняющих операций при третьем типе кровоснабжения является нецелесообразным, так как при пересечении собственной связки яичника возникает резкое угнетение в нем кровотока, вплоть до полной ишемии яичниковой ткани [6]. В связи с этим необходимо проведение оценки типа кровоснабжения

яичников до операции (с помощью изучения таких ультразвукографических параметров, как скорость кровотока, индекс резистентности), что позволит определить тактику оперативного вмешательства [7], обеспечивающую адекватное кровоснабжение и, как следствие, функционирование оставленных желез.

В 2003 г. была разработана хирургическая методика мобилизации сохраненных яичников в процессе комбинированного лечения (Ю.С. Сидоренко и соавт., патент № 2254064).

**Цель исследования** — сохранение функции оставленных интраоперационно яичников за счет применения модифицированной методики.

#### Материалы и методы

Данный способ мобилизации сохраненных яичников был использован у 40 больных РШМ Ib стадии (гистотип соответствовал плоскоклеточному раку) репродуктивного возраста в период с 2003 по 2008 г. Возрастной промежуток составлял от 20 до 40 лет, большинству (35%) пациенток было от 31 года до 35 лет.

После проведения планового обследования больные подлежали комбинированному лечению, включающему расширенную гистерэктомию с фиксацией сохраненных яичников к круглым маточным связкам и последующим выведением половых желез из зоны облучения при проведении дистанционной гамма-терапии на область удаленной опухоли и зону регионарного метастазирования. Облучение осуществлялось в статическом режиме на



аппарате АГАТ-С с двух диаметральных ромбовидных полей — надлобкового и ягодично-крестцового, размерами 13 × 13 (14 × 14) см. Ежедневное фракционирование разовой дозы составило 2 Гр, суммарная очаговая доза варьировала от 40 до 46 Гр.

Пациенткам, получившим комбинированное лечение по данной методике, проводили оценку состояния яичников с помощью анкетного опроса, ультразвукового сканирования с доплерометрией (с использованием аппаратов АЛОКА SSD-630 и HDI 1500, Атланта, США) до операции, а также через 3, 12 и 24 мес после лечения. Особое внимание было уделено определению гормонального статуса радиоиммунологическим методом, включающему изучение динамики гонадотропных и половых гормонов через 12 и 24 мес.

С целью контроля расположения яичников в брюшной полости при проведении лучевой терапии (ЛТ) и для подтверждения их локализации в малом тазу после лечения все яичники интраоперационно помечали рентгенконтрастными танталовыми скрепками. С помощью обзорной рентгеноскопии на аппарате PHILIPS BV PULSERA осуществлялась визуализация яичников.

## Результаты

Операция заключалась в выполнении расширенной гистерэктомии с трубами, выделении тканевого стебля, содержащего сосуды, питающие яичник, и максимальной длины круглой маточной связки, из которой формировалось ложе для оставленных яичников. Для этого круглая маточная связка натягивалась, ее брюшина Т-образно надсекалась и разворачивалась (рис. 1а). На следующем этапе сохраненный яичник укладывался в подготовленное ложе. В этих целях культя собственной связки яичника подшивалась к брюшине круглой маточной связки в дистальной части разреза и помечалась танталовыми скрепками (рис. 1б). Далее несколькими швами яичник фиксировался к развернутым краям брюшины круглой маточной связки. Аналогичные манипуляции выполнялись на втором яичнике.

На конце круглых маточных связок фиксировались 2 лигатуры (выведенные на кожу), с помощью которых на втором этапе комбинированного лечения осуществлялась временная мобилизация яичников из зоны облучения (рис. 2).

Во время проведения ЛТ подтягиванием верхней лигатуры яичники, меченные танталовыми скрепками, выводили из зоны облучения. Их положение контролировалось рентгенологически (рис. 3).

После завершения лучевого лечения натягиванием нижней лигатуры яичники возвращались в малый таз (рис. 4).

Таким образом, яичники, оставаясь в ранее созданном ложе, находились в анатомически выгодном

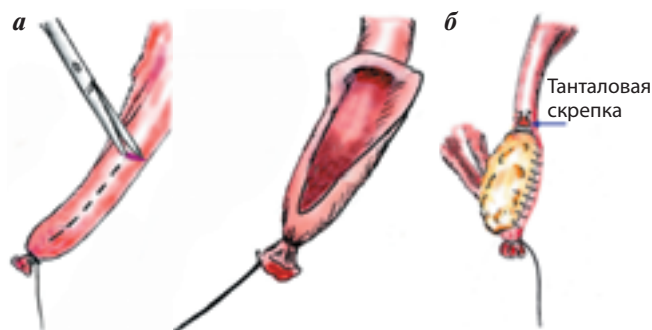


Рис. 1. Формирование ложа для сохраненного яичника из круглой маточной связки: а — Т-образное рассечение круглой связки скрепкой; б — яичник со скрепкой

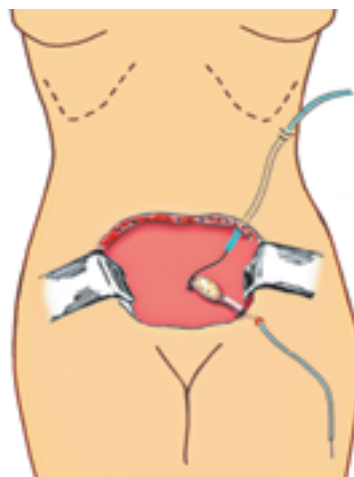


Рис. 2. Лигатуры, выведенные на кожу с целью мобилизации

положении, имитирующем связочный аппарат половых желез, что способствовало их адекватному кровоснабжению и функционированию (рис. 5).

В качестве клинической оценки общего состояния больных после лечения использовалась модификация анкеты «Климакс» с вычислением индекса Куппермана. Данная анкета позволяла судить о восстановлении функции яичников у большинства (90 %) пациенток.

При оценке топографического расположения яичников с помощью доплеровского исследования после окончания ЛТ яичники проецировались на область подвздошных сосудов в результате хирургической фиксации к круглым маточным связкам.

На этапах наблюдения размеры яичников незначительно варьировали, оставаясь в пределах нормы, а к концу исследования (через 24 мес) у всех пациенток размеры половых желез практически не отличались от первоначальных.

При ультрасонографии яичники визуализировались в виде образований овальной формы, средней эхоплотности, однородной структуры без патологических изменений с эконегативными включениями линейной формы (изображение танталовых скрепок).

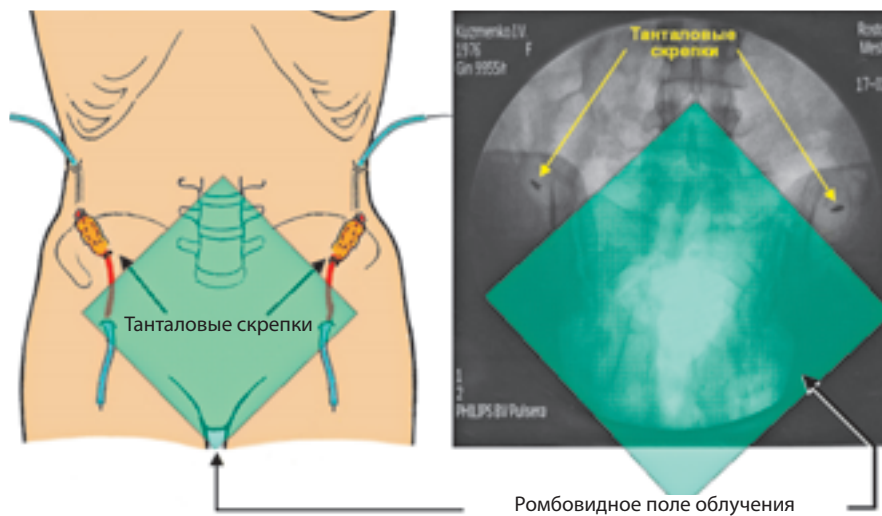


Рис. 3. Расположение яичников во время сеансов ЛТ

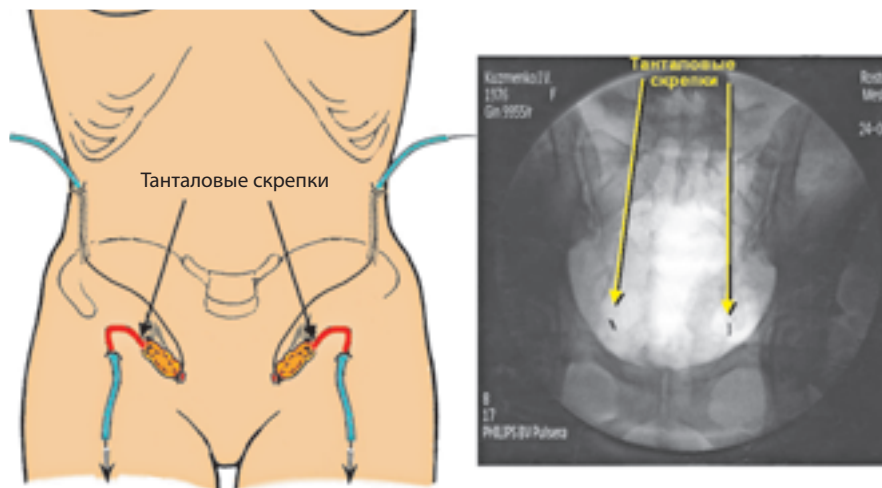


Рис. 4. Расположение яичников после ЛТ

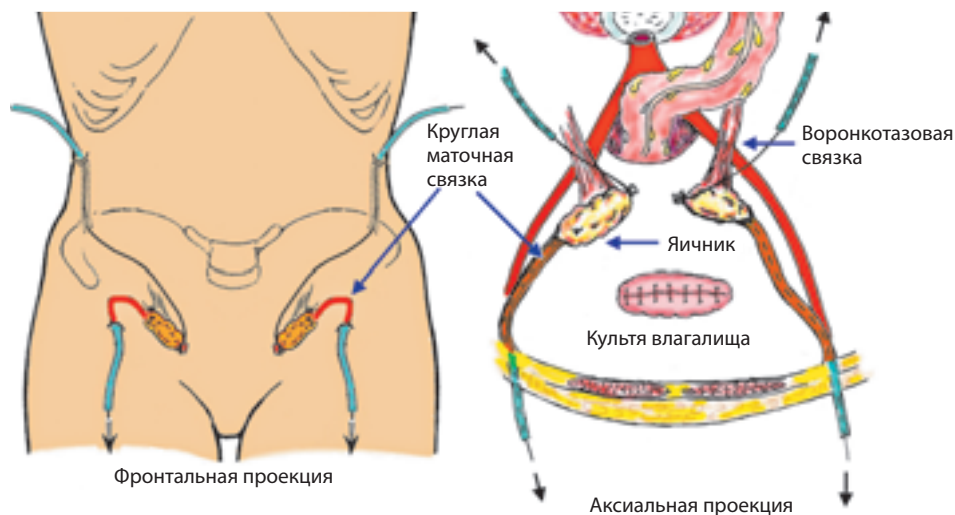


Рис. 5. Общий вид яичников в ложе с лигатурами, создающими мобильность

Средняя максимальная артериальная скорость в паренхиме яичников составила  $8,46 \pm 1,61$  см/с, что практически не отличалось от скорости кровотока в интактных гонадах (норма —  $8,12 \pm 0,6$ ). Незначительная редукция кровоснабжения в исследуемых яичниках после их мобилизации объяснялась нами лигированием яичниковой ветви маточной артерии.

Несмотря на небольшое (до 77%) снижение скорости стромального кровотока по отношению к исходным значениям, цветовое доплеровское картирование отобразило наличие цветовых локусов не только в центре, но и по периферии яичника, что подтверждает адекватность кровоснабжения.

При изучении гормонального статуса определяли содержание эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в крови

до и после лечения. Уровни половых гормонов к концу исследования оставались в пределах нормы: эстрадиол —  $454,6 \pm 93,2$ , прогестерон —  $2,6 \pm 0,5$ , фоллитропин —  $6,8 \pm 1,8$ , лютропин —  $3,0 \pm 1,7$  нмоль/л. Изучение гормонального статуса и ультразвуковое исследование проводились большим периодически в течение 5 лет. Угнетения функции яичников не наблюдалось.

### Выводы

На основании проведенных нами исследований было установлено, что применение данной методики мобилизации сохраненных яичников в процессе комбинированного лечения позволяет не только предупредить лучевую кастрацию гонад, но и сохранить полноценное их функционирование.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Урманчеева А.Ф., Бурнина М.М. Заместительная гормонотерапия и злокачественные опухоли. Журн акуш и жен бол 2001; XLIX(1):58–62.
2. Ременник Л.В., Новикова Е.Г., Мокина В.Д. и др. Злокачественные новообразования женских половых органов в России. Рос онкол журн 1997; (6):4–8.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 1998 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 1999.
4. Гусейнов К.Д. Оценка эффективности использования лекарственной терапии в комбинированном лечении больных раком шейки матки Ib2–III стадий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003.
5. Федотова Т.А. Хирургическая методика, направленная на физиологическое сохранение яичников у пациенток молодого возраста с ранней онкологической и неопухолевой патологией гениталий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2001.
6. Олейникова Т.Ф. Аспекты опухолевой трансформации яичников, сохраненных после удаления матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2006.
7. Яценко Н.В. Прогностические факторы развития рака яичника после гистерэктомии у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2006.

## Пограничная серозная папиллярная опухоль яичников: собственное наблюдение и краткий обзор литературы

З.Н. Шавладзе, Т.П. Березовская, А.А. Прошин, Л.И. Крикунова,  
Л.С. Мкртчян, Н.И. Сыченкова, Ю.Т. Неборак  
ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск

Контакты: Татьяна Павловна Березовская [berez@mrrc.obninsk.ru](mailto:berez@mrrc.obninsk.ru)

Представлено клиническое наблюдение случая пограничной серозной папиллярной цистаденомы у пациентки 34 лет с подробным описанием магнитно-резонансной картины и обзором данных литературы об особенностях визуализации и диагностики пограничных опухолей яичника.

**Ключевые слова:** пограничная серозная папиллярная цистаденома, визуализация, диагностика

### Borderline papillary serous tumor of the ovary: the authors' observation and a concise review of literature

Z.N. Shavladze, T.P. Berezovskaya, A.A. Proshin, L.I. Krikunova,  
L.S. Mkrtychyan, N.I. Sychenkova, Yu.T. Neborak

Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk

The paper presents a case of borderline papillary serous cystadenoma in a 34-year-old female patient, by describing the magnetic resonance image of borderline ovarian tumors in detail and reviewing the data available in the literature on the specific features of their imaging and diagnosis.

**Key words:** borderline papillary serous cystadenoma, imaging, diagnosis

### Введение

Ни в одном органе человека не встречается такого разнообразия гистологических вариантов опухолей, как в яичниках. Наиболее многочисленными являются эпителиальные опухоли, к которым относят и серозную папиллярную цистаденому. Как следует из названия, характерным признаком этой кистозной опухоли служит наличие сосочков, которые могут находиться на внутренней и/или наружной поверхности кисты. Размеры и число сосочков варьируют от единичных, напоминающих бляшки уплотнений до мягкотканых ворсинчатых разрастаний в виде цветной капусты. По своему злокачественному потенциалу серозные папиллярные опухоли подразделяют на доброкачественные, злокачественные и пограничные. Несмотря на то что пограничный вариант серозной папиллярной опухоли яичников не относится к исключительно редким, в литературе мы нашли лишь единичные сообщения, касающиеся особенностей его визуализации [1].

**Цель исследования** — описание собственного клинического наблюдения пограничной серозной папиллярной цистаденомы с акцентом на магнитно-резонансно-томографических (МРТ) характеристиках опухоли и обсуждение возможностей ее дооперационного распознавания на основе обзора данных литературы.

### Материалы и методы

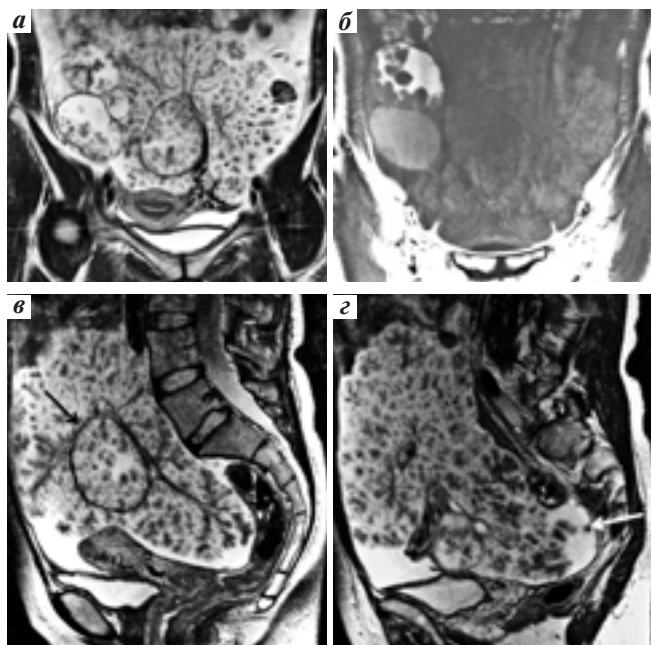
Больная Х., 34 лет, проживающая в Туле, поступила на обследование и лечение в отделение лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ, жалоб при поступлении не предъявляла. Поводом для госпитализации послужило образование в области малого таза, обнаруженное при очередном осмотре гинеколога по месту жительства и подтвержденное результатами ультразвукового исследования (УЗИ).

При обследовании пациентки в стационаре ей было выполнено трансвагинальное УЗИ, в ходе которого на фоне асцита выявлено солидно-кистозное образование, предположительно исходящее из правого яичника, с выраженной васкуляризацией как в перегородках, так и в тканевом компоненте, и расцененное как рак яичников.

При определении содержания СА-125 в сыворотке крови установлено повышение его уровня до 894 Ед/мл при норме 0–34 Ед/мл.

С целью уточнения характера и распространенности опухолевого процесса больной была проведена МРТ таза. В обоих яичниках обнаружены кистозные образования из нескольких камер размерами справа 10 × 6 × 9 и слева — 11 × 15 × 13 см. В правом яичнике в содержимом кист диагностировано наличие геморрагических примесей, отмечены папиллярные разрастания по внутренней поверхности (рис. 1а, б), в левом — преобладали массивные ветвистые разрастания в виде цветной капусты по на-





**Рис. 1.** Магнитно-резонансные томограммы таза: во фронтальной плоскости в режимах T2 (а) и T1 (б); в парасагитальной плоскости на уровне левого яичника в режиме T2 (в, г). Стрелками указаны: капсула кистомы левого яичника (в) с массивными папиллярными разрастаниями по внутренней и наружной ее поверхности и солидный имплантат по париетальной брюшине таза (г)

ружной и внутренней поверхности стенок (рис. 1а, в, г). В малом тазу и брюшной полости находилось значительное количество жидкости, на фоне которой были визуализированы мелкие разрастания по брюшине (рис. 1г). Матка имела обычное расположение, размеры ее соответствовали возрастной норме, деформации и расширения полости не зафиксировано, в миометрии задней стенки обнаружен небольшой интрамуральный миоматозный узел. По данным МРТ сделано заключение о наличии двусторонних опухолевых образований яичников

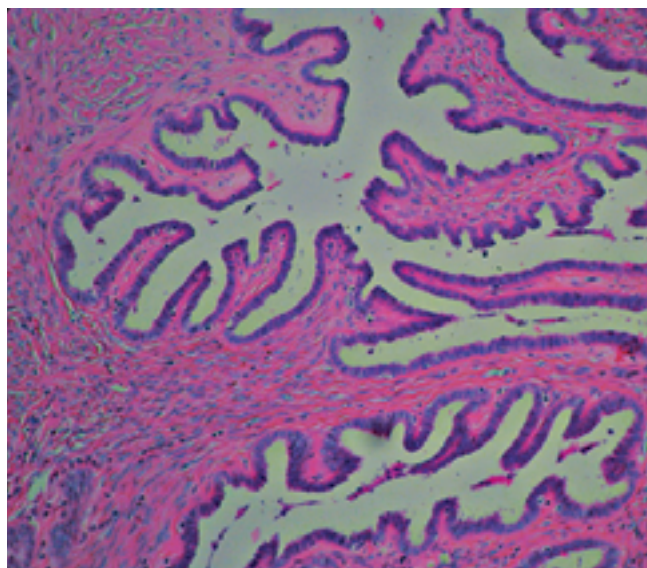


**Рис. 2.** Операционный препарат левого яичника. Яичник представлен опухолью дольчатого строения, напоминающей цветную капусту, серо-красного цвета, размерами 18 × 13 × 10 см

с признаками малигнизации, канцероматоз брюшины, асцит.

При выполнении рентгенографии грудной клетки, ирригоскопии, гастроскопии патологии не выявлено.

Пациентке было проведено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками, оментэктомии. При ревизии полости таза и брюшной полости установлено, что правый яичник представлен многокамерным кистозно-солидным образованием диаметром до 12 см, левый — гигантским образованием в виде цветной капусты (рис. 2), занимающим весь малый таз и нижние отделы брюшной полости. Матка в размерах не увеличена. Из полости таза и брюшной полости эвакуировано 4 л светлой жидкости; по париетальной брюшине и серозной оболочке ректосигмоидного отдела толстой кишки обнаружены множественные диссемиаты до 1,5 см в диаметре; большой сальник визуально не изменен. Органы брюшной полости — без патологии.



**Рис. 3.** Микропрепарат опухоли яичников. Множественные ветвящиеся сосочки, покрытые 1–2 рядами эпителиальных клеток, местами нагромождающихся друг на друга, с умеренно выраженным полиморфизмом ядер, единичными митозами. В некоторых клетках видны 2 ядрышка. Строма сосочков слаболокнистая, отекая, не содержит опухолевых инфильтратов

При гистологическом исследовании в обоих яичниках диагностирована серозная папиллярная цистаденома пограничного типа (рис. 3), в матке — железистая гиперплазия эндометрия, в большом сальнике — множественные очаги лимфоцитарной инфильтрации.

По результатам хирургического и патоморфологического стадирования установлен диагноз: серозная папиллярная цистаденома пограничного типа IIIВ стадии; канцероматоз брюшины; асцит.

Больная выписана, ей рекомендовано проведение 3 циклов полихимиотерапии по схеме цисплатин, доксорубицин, циклофосфан на фоне антиэметического лечения.

## Обсуждение

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ), или карциномы с низкой степенью злокачественности, впервые упомянутые в литературе в 1929 г. [2], выделены в современной Международной морфологической классификации ВОЗ в самостоятельную нозологическую форму, обособленную как от доброкачественных, так и от злокачественных эпителиальных опухолей яичников. Морфологическое отличие ПОЯ от доброкачественных цистаденом заключается в наличии пролиферирующего эпителия, клеточной и ядерной атипии и высокой митотической активности, а от злокачественных — в отсутствии инвазии базальной мембраны [3]. Частота перехода пограничной опухоли в инвазивный рак не превышает 2%. [4].

Среди всех карцином яичников на долю ПОЯ приходится 9–16%, из которых примерно 55% имеют серозный гистотип, 40% — муцинозный, и 5% — другие гистотипы эпителиальных опухолей [5, 6].

Эпидемиологическими и биологическими особенностями ПОЯ являются молодой средний возраст пациенток, составляющий для ПОЯ 45 лет в отличие от 55 лет для злокачественных опухолей яичников (ЗОЯ), выявление заболевания на ранних стадиях (в 50–99% случаев диагноз ПОЯ устанавливается при I стадии по сравнению с 23% случаев ЗОЯ) и благоприятный прогноз заболевания. Общая 5-летняя выживаемость больных с ПОЯ составляет 80–95%, а 20-летняя — достигает 80% [5–7].

Клинические симптомы ПОЯ неспецифичны (ноющие боли и дискомфорт внизу живота, увеличение объема живота, метроррагия). У значительного числа пациенток заболевание протекает бессимптомно даже при наличии пальпируемой опухоли. В связи с этим неудивительно, что ПОЯ часто выявляют ультрасонографически. С целью уточняющей диагностики нередко назначают проведение МРТ. Уровень СА-125 у пациенток с ПОЯ повышен примерно в 90% случаев и в среднем составляет до 66 ЕД/мл [8].

При лучевом исследовании овариальных образований одной из основных задач, стоящих перед диагнозом, является вероятностная оценка их злокачественного потенциала. Она строится в первую очередь на структурных особенностях опухоли, среди которых первостепенное значение имеет выявление признаков малигнизации, включающих многокамерность и наличие внутренних перегородок в кистах, папиллярные разрастания и неравномерное утолщение стенки, солидные компоненты, диссеминацию по брюшине и асцит. Как правило, ПОЯ имеют хотя бы один признак малигнизации. При УЗИ признаки малигнизации были выявлены в 60–75% ПОЯ [9]. Дополнительную информацию для характеристики новообразования дает оценка внутриопухолевого кровотока, которую проводят в процессе выполнения трансвагинального

УЗИ с использованием доплеровских режимов. Так, например, J. Zanetta et al. [10] сообщили о 85% чувствительности и 92% специфичности в диагностике ПОЯ на основе системы балльных оценок, включающей ультразвуковую морфологию образования, доплеровские характеристики внутриопухолевого кровотока, возраст пациентки и уровень СА-125.

При ретроспективном анализе магнитно-резонансных проявлений ПОЯ, выполненном у 26 больных, С. L. Bent et al. [11] выделили 4 варианта изображения: однокамерная киста (19% случаев), киста с небольшим количеством перегородок и папиллярными структурами (19%), киста с множественными перегородками и пристеночными утолщениями в виде бляшек (45%) и преимущественно солидные образования с наличием обильных разрастаний по наружной поверхности (16%), что характерно исключительно для серозного гистотипа ПОЯ. Кроме того, было отмечено, что серозные ПОЯ имели достоверно меньший средний размер, чем муцинозные ПОЯ.

В приведенном нами случае магнитно-резонансная картина серозной ПОЯ характеризовалась обилием сосочковых разрастаний с хорошо выраженной ветвистой структурой, которые в левом яичнике были особенно массивными по наружной поверхности кист. В связи с этим следует отметить, что наличие сосочков — характерный признак серозного гистотипа опухоли яичников, который может встречаться не только в ее пограничном, но и в других вариантах. По результатам одного компьютерно-томографического и МРТ-исследования папиллярные разрастания были обнаружены в 13% доброкачественных опухолей, 67% — ПОЯ и 38% — ЗОЯ [12]. В доброкачественных серозных цистаденомах сосочки встречаются относительно редко и, как правило, единичны. В злокачественных серозных цистаденокарциномах папиллярные разрастания присутствуют чаще, однако для этих опухолей наиболее характерно преобладание солидных мягкотканых компонентов [13, 14]. Таким образом, само по себе выявление сосочков в новообразовании яичника не позволяет достоверно определить его характер, однако обильные папиллярные разрастания без выраженного мягкотканного компонента можно считать более типичными для серозной папиллярной цистаденомы пограничного типа.

Установлено также, что серозная ПОЯ часто бывает двусторонней (в среднем в 43% случаев), что отмечено и в нашем наблюдении. Однако следует иметь в виду, что выявленное одновременно с ПОЯ образование в контралатеральном яичнике может относиться к другой нозологической форме и иметь доброкачественный или злокачественный характер [11].

В описанном нами случае у пациентки помимо двусторонних опухолей яичника была обнаружена диссеминация процесса по брюшине, хорошо замет-

ная на фоне асцитической жидкости. Как известно, экстраовариальное распространение опухолевого процесса типично для злокачественных новообразований, однако оно может наблюдаться и при ПОЯ. Опухолевые имплантаты по брюшине и сальнику имели место приблизительно в 23% случаев серозных ПОЯ. Частота вовлечения ретроперитонеальных лимфатических узлов по данным хирургического стадирования составила 21%, и хотя их состояние не оказало существенного влияния на выживаемость, пациентки с поражением брюшины и вовлечением лимфатических узлов имели более высокую частоту развития рецидивов [15].

### Заключение

Необходимо подчеркнуть, что диагностика ПОЯ является прерогативой исключительно гистологического метода исследования. Однако при использовании лучевых методов диагностики, особенно МРТ, может быть получена важная в диагностическом отношении информация, касающаяся локализации

и распространенности опухолевого процесса, а также структурных особенностей опухоли. Наличие ПОЯ можно заподозрить в случае выявления у молодой женщины опухоли яичников с обильными папиллярными разрастаниями при нормальном или умеренно повышенном уровне СА-125. Поскольку специфичность лучевых методов диагностики недостаточна для надежной дифференциации серозных ПОЯ и ЗОЯ, оба вида образований нуждаются в осуществлении эксплоративной лапаротомии для хирургического и патоморфологического стадирования [16]. Гистологическая структура и стадия являются определяющими факторами для назначения адъювантной химиотерапии, а также для решения вопроса о возможности проведения органосохраняющего лечения при ПОЯ. Все пациентки с ПОЯ после хирургического лечения нуждаются в тщательном динамическом наблюдении онкогинеколога с осуществлением УЗИ, МРТ и контроля уровня СА-125 для своевременной диагностики рецидива заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

- Burkholz K.J., Wood B.P., Zuppan C. Borderline papillary serous tumor of the right ovary. *RadioGraphics* 2005;25:1689–92.
- Taylor H.C. Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929;48:204–30.
- Serov S.F., Scully R.E., Solvin L.H. International histologic classification of tumors № 9: histologic typing of ovarian tumors. Geneva: World Health Organization, 1973; p. 37–41.
- Zanetta G., Rota S., Chiari S. et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:2658–64.
- Новикова Е.Г., Баталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. М.: МИА, 2007.
- Губина О.В., Кузнецов В.В. Пограничные опухоли яичников. В кн.: Лекции по онкогинекологии. Под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова. М.: МЕДпресс-информ, 2009; с. 255–60.
- Ozols R.F., Schwartz P.E., Eifel P.J. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma, and peritoneal carcinoma. In: *Cancer: principles and practice of oncology*, 6th ed. De Vita V.T.Jr., Hellman S., Rosenberg S.A. eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 1597–632.
- Makar A.P., Kaern J., Kristensen J.B. Evaluation of serum CA 125 level as a tumor marker in borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 1993;3(5):299–303.
- Burger C.W., Prinssen H.M., Baak J.P.A. The management of borderline epithelial tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10(3):181–97.
- Zanetta J., Lissoni A., Cha S. et al. Preoperative morphological and color Doppler features of borderline ovarian tumors. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:990–6.
- Bent C.L., Sahdev A., Rockall A.G. et al. MRI appearances of borderline ovarian tumors. *Clin Radiol* 2009;64(4):430–8.
- Outwater E.K., Huang A.B., Dunton C.J. et al. Papillary projections in ovarian neoplasms: appearance on MRI. *J Magn Reson Imag* 1997;7:689–95.
- Kavamoto S., Urban B.A., Fishman E.K. CT of epithelial ovarian tumors. *RadioGraphics* 1999;19:85–102.
- Seigelman E.S., Outwater E.K. Tissue characterizations in the female pelvis by means of MR imaging. *Radiology* 1999;212(1):5–18.
- Leake J.F., Rader J.S., Woodruff J.D. et al. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1991;42(2):142–30.
- Tornos C., Silva E.G. Pathology of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:63–77.



# Информация для авторов

## Уважаемые коллеги!

**При оформлении статей, направляемых в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», следует руководствоваться следующими правилами.**

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

**Структура оригинальной статьи:** введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал.

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом.

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20—25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

**Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.**

**Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте на адрес редакции: redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.**





## Новая надежда

- Эффективен при резистентности к препаратам платины и таксанам
- Наилучшие результаты во второй линии терапии мелкоклеточного рака легкого и рака яичников
- Некумулятивная, обратимая, управляемая токсичность

vegorpharm 

# Веротекан

Топотекан 4 мг