

О  
Г  
Л  
А  
В  
И  
Е

# ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

1 '11

Молекулярно-генетические предикторы эффективности лекарственного лечения рака молочной железы

Современные возможности диагностики предопухолевой и опухолевой патологии молочных желез

Эффективная терапия местно-распространенного рака молочной железы

Опухоли яичников и беременность

Гены раннего ответа при раке шейки матки

# КОНТРОЛЬ над болезнью



## При рецидиве или прогрессировании гормонопозитивного рака молочной железы у женщин в постменопаузе\*

\* Фазлодекс® показан для лечения метастатического РМЖ с положительными рецепторами эстрогенов у женщин в постменопаузе при прогрессировании после или на фоне терапии антиэстрогенами (инструкция по медицинскому применению препарата Фазлодекс®)

**ФАЗЛОДЕКС®**  
фулвестрант

Фазлодекс® — антиэстроген **нового** типа с **уникальным** механизмом действия,<sup>1,2,3</sup> обеспечивающий **эффективный контроль** заболевания при **хорошей переносимости** лечения

1 Nicholson RI et al. Breast Cancer res Treat 2005; 93: S3-S10; 2 Ring A & D Dowsott M. Endocrine-Related Cnccr 2004; 11: 643-658; 3 Moy B & Gloss PE. Clin Canser Res 2006; 12: 4790-4793

Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в  
ООО АстраЗенека фармасьютикалз  
125284 Москва, ул. Беговая, дом 3, стр. 1  
Тел.: (495) 799 5699, факс: (495) 799 5698  
[www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)

FAS 155-10-10

АстраЗенека   
**ОНКОЛОГИЯ**  
прогресс науки - в клиническую практику

# Эффективная терапия рецидивирующего рака яичников



## Я ХОЧУ ЖИТЬ !!!

### Краткая инструкция по применению препарата ГИКАМТИН®

#### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Противоопухолевое средство. Ингибитор топоизомеразы-1  
КОД АТХ: L01XX17

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

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

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

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

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

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

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

- цисплатин в 1-й день в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> и топотекан в дозе 0,75 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день;
- цисплатин в 5-й день в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> и топотекан в дозе 1,25 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день;
- карбоплатин в 1-й день: АUC 5 (формула Калверта), топотекан в дозе 0,5 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день;
- карбоплатин в 5-й день: АUC 5 (формула Калверта), топотекан в дозе 1,0 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й день;

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

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Препарат вводится в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут. Перед назначением курса терапии Гикамтином количество нейтрофилов должно быть 1500/мкл, тромбоцитов – 100000/мкл, уровень гемоглобина – 9 г/дл. Мелкоклеточный рак легкого. Рак яичников. По 1,5 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 5 последовательных дней с интервалом 3 недели перед началом каждого курса. Рекомендуется провести минимум 4 курса терапии, поскольку у пациентов с раком яичника среднее время наступления эффекта составляет 8–11,7 недель, а у пациентов с мелкоклеточным раком легкого – 6,1 неделя.

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

Повторные курсы Гикамтина можно проводить только при следующих показателях: нейтрофилов – 1000/мкл при мелкоклеточном раке легкого или раке яичников и 15000/мкл при раке шейки матки, тромбоциты – 100000/мкл, гемоглобин – 9 г/дл. При выраженной нейтропении (<500/мкл) в течение 7 дней или более или фебрильной нейтропении или в случае отсрочки лечения из-за нейтропении следует снизить дозу препарата при мелкоклеточном раке легкого или раке яичников до 1,25 мг/м<sup>2</sup> в день или при необходимости до 1,0 мг/м<sup>2</sup> в день, при раке шейки матки – до 0,6 мг/м<sup>2</sup> либо в последующих курсах назначать профилактически гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), начиная с 6-го дня курса при мелкоклеточном раке легкого или раке яичников и с 4-го дня при раке шейки матки (после завершения терапии топотеканом). Если нейтропения не устраняется после назначения G-CSF, дозы топотекана должны быть уменьшены. Дозы должны быть аналогичным образом уменьшены, если количество тромбоцитов снизилось до уровня < 25000/мкл при мелкоклеточном раке легкого и <100000/мкл при раке шейки матки. При мелкоклеточном раке легкого и раке яичников топотекан отменяется, если из-за побочных эффектов требуется снижение дозы ниже 1,0 мг/м<sup>2</sup>.

Дозы у пациентов с нарушением функции почек:  
Монотерапия: Для пациентов с клиренсом креатинина 40 мл/мин коррекции режима дозирования не требуется. Рекомендуемая доза для пациентов с клиренсом креатинина от 20 до 39 мл/мин составляет 0,75 мг/м<sup>2</sup> в день. Рекомендации по режиму дозирования у пациентов со сниженным клиренсом креатинина 20 мл/мин отсутствуют из-за недостаточного количества данных. Комбинированная терапия: Начинать терапию Гикамтином в комбинации с цисплатином при раке шейки матки рекомендуется только при концентрации креатинина не

выше 1,5 мг/дл. Если во время терапии уровень креатинина превысит 1,5 мг/дл, следует выполнять рекомендации инструкции по применению цисплатина по уменьшению его дозы/отмене. В случае отмены цисплатина нет достаточного количества данных, касающихся продолжения монотерапии Гикамтином у больных раком шейки матки. Дозы у пациентов с нарушениями функции печени:  
Для пациентов с нарушениями функции печени (билирубин плазмы от 15 до 100 мг/л) коррекция дозы не требуется.

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

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

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

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

**ФОРМА ВЫПУСКА:** Активный ингредиент: каждый флакон содержит 4 мг топотекана гидрохлорида (в пересчете на топотекан). Вспомогательные вещества: винная кислота, маннитол, хлористоводородная кислота или натрия гидрооксид. В упаковке по 1 или по 5 флаконов.  
**ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРА:** Лиофилизат разводится в 4 мл стерильной воды для инъекций до концентрации 1 мг/мл. Полученный раствор необходимо разбавить 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций или 5% раствором декстрозы и довести окончательную концентрацию топотекана до 25–50 мг/мл. Приготовленный раствор сохраняет стабильность в течение 24 часов при температуре 5–30°C.

**ГИКАМТИН®**  
(топотекана гидрохлорида)



# SANDOZ

Oncology Injectables

Алексан® (Цитарабин)  
Доксорубицин-Эбеве  
Кальциумфолинат-Эбеве  
Карбоплатин-Эбеве  
Метотрексат-Эбеве  
Оксалиплатин-Эбеве  
Паклитаксел-Эбеве  
Тамоксифен-Эбеве  
Цисплатин-Эбеве  
Эпирубицин-Эбеве  
Этопозид-Эбеве  
5-Фторурацил-Эбеве

- Европейское производство
- Удобные и экономичные флаконы
- Широкий ассортимент готовых к применению цитостатиков для химиотерапии



The comprehensive approach

123317 Москва  
Пресненская набережная,  
д. 8, строение 1  
комплекс «Город столиц»  
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»  
тел.: (495) 660-75-09

Рег. номера: П N 015197/01, ЛСР-009900/08, П N 015975/01,  
П N 016185/01, П N 015232/01, П N 014892/01-2003,  
П N 014892/03-2003, П N 015198/01-2003, П N 015106-01-2003,  
П N 015188/01-2003, П N 015975/01, П N 015174/01-2003,  
П N 015225/02, П N 015225/03, П N 015225/01, ЛСР-009900/08,  
П N 015197/01, П N 015178/01-2003

a Novartis company

# ЭПОСТИМ®

Эпозтин бета

Нефрология  
Гематология  
Онкология  
Акушерство  
Гинекология  
Педиатрия  
Хирургия



## Естественный стимулятор гемопоэза



- Увеличивает количество эритроцитов и повышает гематокрит
- Уменьшает потребность в гемотрансфузиях
- Готовый к применению раствор
- Внесен в перечень ОНЛС

Регистрационный № ЛСР-002490/07 от 28.08.2007

[www.epostim.ru](http://www.epostim.ru)

THE BIOPROCESS GROUP  
**BIO**  **PROCESS**

Производитель:  
ООО "ФАРМАПАРК" (Группа компаний «Биопротекс»)  
117246, г. Москва, Научный проезд, д.8, строение 1  
Тел.: +7 (495) 411-85-94 Факс: +7 (495) 644-37-97  
e-mail: [info@bioprocess.ru](mailto:info@bioprocess.ru), [www.bioprocess.ru](http://www.bioprocess.ru)

  
**Ф-СИНТЕЗ**

Продажа и продвижение в России:  
ЗАО «Ф-Синтез»  
143422, Московская обл., Красногорский р-н, с. Петрово-Дальнее  
Тел.: (495) 608-33-80, Факс: (495) 608-13-80  
e-mail: [info@f-sintez.ru](mailto:info@f-sintez.ru), [www.f-sintez.ru](http://www.f-sintez.ru)

## Меню тестов линии Elecsys

Онкология	Гормоны	Щитовидная железа
AFP	FSH	TSH
HCG+b	LH	T3
CEA	Prolactin	FT3
CA 72-4	Estradiol	T4
total PSA	Progesterone	FT4
free PSA	Testosterone	T-Uptake
TG	SHBG	TG
CA 15-3	Insulin	Anti-TG
CA 125	C-Peptide	Anti-TPO
CA 19-9	DHEA-S	Anti-TSHr
Cyfra 21-1	Cortisol	
NSE HE4	ACTH	Ревматоидный артрит
S100	HGH	Anti-CCP
Ferritin		
Костный обмен	Атопии	Инфекционные болезни
PTH	Ig E	HBsAg, HBsAg II
PTH biointact*		HBsAg (quantif.)*
N-MID Osteocalcin	Кардиология	HBsAg conf.
β-CrossLaps	CK-MB mass	HBeAg
Vitamin D3 (25-OH)	proBNP	Anti-HBs
P1NP	Digoxin	Anti-HBe
	Digoxin	Anti-HBc
	Myoglobin	Anti-HBc IgM
Беременность	Troponin T	Anti-HAV
AFP	Troponin T Hs	Anti-HAV IgM
HCG	Troponin I	Anti-HCV
HCG+β		HIV combi
free β – HCG	Анемия	HIV Ag
PAPP-A	Ferritin	HIV Ag conf.
PIGF	Serum Folate	Toxo IgG
sFLt-1	Vitamin B12	Toxo IgM
		Toxo avidity*
Повреждения мозга	Сепсис	Rubella IgG
S100	PCT	Rubella IgM
	IL-6	CMV IgG
		CMV IgM
		CMV avidity*
		Anti-HSV 1/2*

\*Диагностические тесты в разработке

## Анализатор cobas e 411

Полностью автоматизированная система для иммунохимического анализа



Производительность до 88 ан./час

ООО «Рош Диагностика Рус»  
Россия, 107031, Москва,  
Трубная площадь, дом 2, Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-69-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru



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

'11

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ОПЛУХОЛИ

## ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

### МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF

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

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

д.м.н., проф. И.В. Высоцкая

MD, DMSci, Prof. I.V. Vysotskaya

д.м.н., проф. Н.И. Рожкова

MD, DMSci, Prof. N.I. Rozhkova

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. А.Д. Зирияходжаев

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. Толяндин (Москва)

MD, DMSci, Prof. S.A. Tjulandin (Moscow)

д.м.н., проф. В.А. Хайленко (Москва)

MD, DMSci, Prof. V.A. Khailenko (Moscow)

д.м.н., проф. Р.Ш. Хасанов (Казань)

MD, DMSci, Prof. R.Sh. Khasanov (Kazan)

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР | EDITOR-IN-CHIEF

акад. РАМН и РАН, д.м.н., проф. Ю.С. Сидоренко

Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences  
and the Russian Academy of Sciences, MD, DMSci, Prof. Yu.S. Sidorenko

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА | DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

д.м.н., проф. К.И. Жордания

MD, DMSci, Prof. K.I. Zhordania

д.м.н., проф. В.В. Кузнецов

MD, DMSci, Prof. V.V. Kuznetsov

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. Ю.Г. Паяниди

MD, DMSci Yu.G. Payanidi

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | EDITORIAL BOARD

акад. РАМН, д.м.н., проф. Л.В. Адамян (Москва)

Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences,

MD, DMSci, Prof. L.V. Adamyan (Moscow)

д.м.н., проф. Л.А. Ашрафян (Москва)

MD, DMSci, Prof. L.A. Ashrafyan (Moscow)

д.м.н., проф. В.В. Баринов (Москва)

MD, DMSci, Prof. V.V. Barinov (Moscow)

д.м.н., проф. А.М. Гарин (Москва)

MD, DMSci, Prof. A.M. Garin (Moscow)

д.м.н., проф. А.Н. Грицай (Москва)

MD, DMSci, Prof. A.N. Gritsai (Moscow)

д.м.н., проф. М.В. Киселева (Обнинск)

MD, DMSci, Prof. M.V. Kiseleva (Obninsk)

д.м.н., проф. В.П. Козаченко (Москва)

MD, DMSci, Prof. V.P. Kozachenko (Moscow)

д.м.н., проф. Л.А. Коломиец (Томск)

MD, DMSci, Prof. L.A. Kolomiets (Tomsk)

д.м.н., проф. Л.И. Крикунова (Обнинск)

MD, DMSci, Prof. L.I. Krikunova (Obninsk)

д.м.н., проф. К.П. Лактионов (Москва)

MD, DMSci, Prof. K.P. Laktionov (Moscow)

д.м.н., проф. Е.Г. Новикова (Москва)

MD, DMSci, Prof. E.G. Novikova (Moscow)

д.м.н., проф. В.А. Титова (Москва)

MD, DMSci, Prof. V.A. Titova (Moscow)

д.м.н., проф. Б.О. Толокнов (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. Талджибаева (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, стр. 15, проф. В.П. Летагину  
e-mail: azizz@mail.ru  
Заведующая редакцией  
Н.В. Черножукова  
Корректор Е.В. Маурина

#### Дизайн Е.В. Степанова

Верстка А.Р. Комлев  
Служба подписки и распространения  
В.Ю. Тимохина, +7 (499) 929-96-19,  
baza@abvpress.ru  
Служба рекламы  
В.А. Клюковкин, +7 (499) 929-96-19,  
gm@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание публикуемых  
рекламных материалов.

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

ISSN 1994-4098

Опухоли женской репродуктивной  
системы. 2011.

№1. 1—118

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2011

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии

ООО «Графика»

Тираж 3000 экз.

**МАММОЛОГИЯ**

**Актуальная тема**

*Т.А. Бозуш, Е.А. Дудко, Е.А. Бозуш, Б.Е. Полоцкий, С.А. Тюляндин, М.И. Давыдов*  
**Белки множественной лекарственной резистентности Pgp, MRP и BCRP как маркеры снижения эффективности тамоксифена при лечении рака молочной железы** ..... 8  
*Н.В. Апанович, В.П. Шубин, А.А. Коротаяева, А.С. Бавыкин, Е.А. Ким, А.Д. Закирходжаев, В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, А.В. Карпунин*  
**Современные молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы** ..... 19

**Проблема**

*А.В. Быкова, И.К. Воротников, Я.В. Вишневская, Д.А. Денчик, Л.Н. Любченко*  
**Роль мутации генов *BRCA 1* и *BRCA 2* в возникновении рака молочной железы у мужчин** ..... 29  
*И.В. Сухотерин, Н.В. Павлова*  
**«Социально-психологический портрет» больных раком молочной железы и проблема их психологической реабилитации** ..... 32

**Диагностика опухолей молочной железы**

*Г.П. Корженкова, Б.И. Долгушин*  
**Опыт использования цифровой маммографии** ..... 37  
*Н.В. Понедельникова, Г.П. Корженкова, В.П. Летягин, Я.В. Вишневская*  
**Выбор способа верификации непальпируемых объемных образований молочной железы на дооперационном этапе** ..... 41

**Лечение опухолей молочной железы**

*И.В. Высоцкая*  
**Современные возможности эндокринотерапии рака молочной железы** ..... 46  
*Т.М. Кочоян, Д.В. Комов, И.Г. Комаров, Р.А. Керимов, А.И. Бершвили, А.В. Логачев, И.В. Высоцкая*  
**Видеохирургия в диагностике, лечении и оценке эффективности лечения пациенток с опухолями яичников** ..... 50  
*К.Р. Зейналова, Я.В. Вишневская, И.П. Ганьшина*  
**Достижение полной морфологической регрессии при применении трастузумаба у больных неоперабельным местно-распространенным Her-2+ раком молочной железы** ..... 56

**ГИНЕКОЛОГИЯ**

**Проблема**

*П.Г. Прокопенко, С.А. Борисенко, В.С. Полторанина, В.М. Шелепова, А.А. Терентьев*  
**Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики** ..... 63

**Диагностика опухолей репродуктивной системы**

*М.Д. Ахмедова, М.А. Шабанов, В.В. Баринов, К.И. Жордания, Л.И. Бокина, Е.А. Мустафина*  
**Патоморфологическая характеристика светлоклеточных аденокарцином яичников и смешанных злокачественных опухолей яичников со светлоклеточным компонентом** ..... 70  
*Л.В. Адамян, К.И. Жордания, С.А. Мартынов, А.Ю. Данилов, А.В. Козаченко, З.Р. Зурабиани, Е.С. Ляшко, А.В. Николаева, Ю.И. Липатенкова, Е.А. Кулабухова*  
**Хирургическое лечение беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников** ..... 76  
*П.З. Куталия, В.Ю. Сельчук, Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, В.М. Шелепова, Т.И. Захарова*  
**Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз** ..... 80  
*М.А. Самушия*  
**Психические расстройства у пациенток со злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы: обзор литературы** ..... 86  
*О.В. Курмышкина, Т.О. Волкова, П.И. Ковчур, И.Е. Бахлаев, Н.Н. Немова*  
**Гены раннего ответа в патогенезе рака шейки матки: обзор** ..... 96

**Лечение опухолей репродуктивной системы**

*Ю.М. Крейнина, В.А. Титова, Т.Ф. Скобелева*  
**Современные принципы планирования и реализации лучевой терапии в консервативном лечении местно-распространенного рака шейки матки** ..... 106  
*Е.Г. Новикова, И.А. Корнеева, Е.Ю. Московская*  
**Рецидивы рака яичников: пролонгация бесплатинового интервала с использованием еженедельной схемы введения гикамтина (топотекан)** ..... 113



## MAMMOLOGY

### Topical issue

- T.A. Bogush, E.A. Dudko, E.A. Bogush, B.E. Polotsky, S.A. Tyulyandin, M.I. Davydov*  
**The multidrug resistance proteins Pgp, MRP, and BCRP as markers for lowering the efficacy of tamoxifen in the treatment of breast cancer** ..... 8
- N.V. Apanovich, V.P. Shubin, A.A. Korotayeva, A.S. Bavykin, E.A. Kim, A.D. Zakiryakhodzhayev, V.P. Letyagin, I.V. Vysotskaya, A.V. Karpukhin*  
**Current molecular genetic markers of breast cancer** ..... 19

### Problem

- A.V. Bykova, I.K. Vorotnikov, Ya.V. Vishnevskaya, D.A. Denchik, L.N. Lyubchenko*  
**Role of BRCA 1 и BRCA 2 gene mutations in the occurrence of male breast cancer** ..... 29
- I.V. Sukhoterin, N.V. Pavlova*  
**«Social-psychological picture» of patients with breast cancer and the problem of their psychological rehabilitation** ..... 32

### Diagnosis of breast tumors

- G.P. Korzhenkova, B.I. Dolgushin*  
**Experience with digital mammography** ..... 37
- N.V. Ponedelnikova, G.P. Korzhenkova, V.P. Letyagin, Ya.V. Vishnevskaya*  
**Choice of a way to verify space-occupying lesions of the breast at a preoperative stage** ..... 41

### Treatment of breast tumors

- I.V. Vysotskaya*  
**Current feasibility of endocrine therapy for breast cancer** ..... 46
- T.M. Kochoyan, D.V. Komov, I.G. Komarov, R.A. Kerimov, A.I. Berishvili, A.V. Logachev, I.V. Vysotskaya*  
**Videosurgery in the diagnosis, treatment, and evaluation of its efficiency in patients with ovarian tumors** ..... 50
- K.R. Zeinalova, Ya.V. Vishnevskaya, I.P. Ganshina*  
**Achievement of complete morphological regression in the use of trastuzumab in patients with inoperable locally advanced Her-2+ breast cancer** ..... 56

## GYNECOLOGY

### Problem

- P.G. Prokopenko, S.A. Borisenko, V.S. Poltoranina, V.M. Shelepova, A.A. Terentyev*  
**Ovarian tumors: the specific features of evolution, extent, diagnosis, and prevention** ..... 63

### Diagnosis of reproductive system tumors

- M.D. Akhmedova, M.A. Shabanov, V.V. Barinov, K.I. Zhordania, L.I. Bokina, E.A. Mustafina*  
**The pathomorphological characteristics of clear-cell adenocarcinomas of the ovary and its mixed tumors with a clear-cell component** ..... 70
- L.V. Adamyan, K.I. Zhordania, S.A. Martynov, A.Yu. Danilov, A.V. Kozachenko, Z.R. Zurabiani, E.S. Lyashko, A.V. Nikolayeva, Yu.I. Lipatenkova, E.A. Kulabukhova*  
**Surgical treatment in pregnant women with ovarian tumors and tumor-like masses** ..... 76
- P.Z. Kutalia, V.Yu. Selchuk, Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania, V.M. Shelepova, T.I. Zakharova*  
**Ovarian malignancies and polyneoplasias: clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosis** ..... 80
- M.A. Samushia*  
**Mental disorders in patients with female reproductive system malignancies: a review of literature** ..... 86
- O.V. Kurmyshkina, T.O. Volkova, P.I. Kovchur, I.E. Bakhlayev, N.N. Nemova*  
**Early response genes in the pathogenesis of cancer of the cervix uteri: a review** ..... 96

### Treatment of reproductive system tumors

- Yu.M. Kreynina, V.A. Titova, T.F. Scobeleva*  
**Current principles for the planning and performance of radiotherapy in the conservative treatment of locally advanced cancer of the cervix uteri** ..... 106
- E.G. Novikova, I.A. Korneyeva, E.Yu. Moskovskaya*  
**Recurrent ovarian cancer: prolongation of the platinum-free interval with the use of a weekly treatment regimen of hycamtin (topotecan)** ..... 113

## Белки множественной лекарственной резистентности Pgp, MRP и BCRP как маркеры снижения эффективности тамоксифена при лечении рака молочной железы

Т.А. Богуш, Е.А. Дудко, Е.А. Богуш, Б.Е. Полоцкий, С.А. Тюляндин, М.И. Давыдов  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Контакты:** Татьяна Анатольевна Богуш bogush@med.chem.msu.ru

*Изучено влияние антиэстрогена тамоксифена на взаимодействие моноклональных антител с маркерами множественной лекарственной резистентности: с Pgp и MRP1 — в культуре клеток T-лимфобластного лейкоза линии Jurkat; с BCRP — в культуре клеток рака шейки матки линии HeLa. В работе использованы методы иммунофлуоресцентного анализа и проточной цитофлуориметрии, первичные или вторичные моноклональные и изотипические антитела, меченные флуоресцентными красителями FITC и PE. После воздействия тамоксифена выявлено увеличение специфической флуоресценции и числа специфически флуоресцирующих клеток при инкубации с антителами к Pgp и BCRP, а также уменьшение показателей — при инкубации с антителами к MRP1. Это является прямым указанием на связывание тамоксифена с Pgp, BCRP и MRP1, результатом чего неизбежно станет снижение внутриклеточной концентрации антиэстрогена, доступного для взаимодействия с другими клеточными мишенями, в том числе и с рецепторами эстрогена. Авторы считают, что существуют все основания для того, чтобы рассматривать Pgp, BCRP и MRP1 в качестве маркеров снижения эффективности тамоксифена при лечении рака молочной железы с положительным статусом рецепторов эстрогена.*

**Ключевые слова:** тамоксифен, белки множественной лекарственной резистентности, Pgp, MRP1, BCRP, рак молочной железы, предиктивные маркеры

### The multidrug resistance proteins Pgp, MRP, and BCRP as markers for lowering the efficacy of tamoxifen in the treatment of breast cancer

T.A. Bogush, E.A. Dudko, E.A. Bogush, B.E. Polotsky, S.A. Tyulyandin, M.I. Davydov  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The antiestrogen tamoxifen was examined for its effect on the interaction of monoclonal antibodies with the multidrug resistance markers: with Pgp and MRP1 in the cultured T-lymphoblast leukemia cell line Jurkat and with BCRP in the cultured cervical cancer cell line HeLa. The investigation used immunofluorescence and flow cytometric assays, primary monoclonal and isotypic antibodies labeled with the fluorescent dyes FITC and PE. After tamoxifen use, there was an increase in specific fluorescence and the number of specifically fluorescent cells on incubation with Pgp and BCRP antibodies and a reduction in those on incubation with MRP1 antibodies. This directly indicates that tamoxifen binds to Pgp, BCRP, and MRP1, which inevitably results in a decrease in the intracellular concentration of the antiestrogen available for the interaction with other cellular targets, including that with estrogen receptors. The authors consider that there is every reason to consider Pgp, BCRP, and MRP1 as markers for lowering the efficacy of tamoxifen in the treatment of breast cancer with the positive estrogen receptor status.*

**Key words:** tamoxifen, multidrug resistance proteins, Pgp, MRP1, BCRP, breast cancer, predictive markers

#### Введение

Несмотря на стремительное развитие гормональной противоопухолевой терапии и связанное с этим появление новых эффективных лекарств, тамоксифен является одним из наиболее ярких и неизменно эффективных «долгожителей» среди лекарственных препаратов, которые используют при лечении злокачественных новообразований. Это многолетний, так называемый золотой

стандарт, применяющийся при лечении рака молочной железы (РМЖ) с положительным статусом рецепторов эстрогена (РЭ). Тамоксифен — первый и наиболее «старый» таргетный препарат, который по-прежнему занимает лидирующую позицию в лечении РМЖ. При этом главным ограничением эффективности тамоксифена является врожденная и индуцированная в ходе терапии устойчивость к антиэстрогену.

Одна из возможных причин этого заключается в изменении структуры РЭ в опухоли, что делает невозможным взаимодействие их с тамоксифеном и, таким образом, препятствует проявлению антиэстрогенной активности последнего.

Определенную роль может играть и нарушение обширного спектра мишеней тамоксифена, отличных от РЭ, результатом чего является изменение воздействия антиэстрогена на различные ключевые точки сигнальных каскадов, активирующих пролиферацию клетки. Ниже представлены важнейшие молекулярные мишени тамоксифена.

Протеинкиназа С (ПКС) — это специфическая серин-треонин-протеинкиназа, которая экспрессируется практически во всех клетках млекопитающих и играет исключительно важную роль в передаче внутриклеточных сигналов. Субстратами ПКС в различных клетках служат ядерные белки, белки цитоскелета, ферменты. ПКС принимает участие в передаче широкого набора внешних сигналов, в том числе ряда сигналов, регулирующих клеточный рост.

На культурах клеток рака предстательной железы (РПЖ) человека РС3 и РС3-М выявлен цитотоксический эффект тамоксифена, который на молекулярном уровне был ассоциирован с понижением активности ПКС, последующей индукцией p21(waf1/cip1), дефосфорилированием Rb и остановкой клеточного цикла в фазе G1/S, причем такой же эффект давал и специфический ингибитор ПКС Ro31-8220 [1]. Подобное действие антиэстроген проявляет и в других типах опухолевых клеток, таких как гепатоклеточная карцинома [2] и астроцитомы [3]. Ингибирующее воздействие тамоксифена на ПКС показано и в экспериментах на клеточных линиях злокачественных глиом [4]. На способности ингибировать рост клеток глиом в культуре и снижать активность ПКС основывается применение тамоксифена в клинической практике при лечении опухолей головного мозга.

На культуре клеток РМЖ MCF-7 установлено, что антипролиферативное свойство тамоксифена связано с непосредственным взаимодействием с ПКС-эпсилон, ассоциированной с процессами дифференцировки и роста опухолевых клеток [5].

Значительный вклад в цитотоксичность тамоксифена вносит способность его активировать процессы программированной клеточной гибели — апоптоз [6]. При этом ингибирование путей трансдукции сигналов от фосфолипаз С и D, а также от ПКС под влиянием тамоксифена является одним из возможных механизмов, не зависящих от экспрессии РЭ. Отмечена способность тамоксифена индуцировать апоптоз посредством активации каспаз 8 и 9 в клетках РПЖ, не экспрессирующих РЭ [7]. Один из метаболитов тамоксифена — 4-гидрокси-

тамоксифен — стимулирует апоптоз в стромальных клетках предстательной железы [8]. Совместное применение тамоксифена и TRAIL (индуцирующего апоптоз лиганда, ассоциированного с фактором некроза опухоли — ФНО) приводит к уменьшению уровня антиапоптотических белков FLIP и Bcl-2 и увеличению уровня проапоптотических белков FADD, tBid, Вах, каспаз 8 и 9 в опухолях молочной железы независимо от статуса РЭ [9].

Митохондриальный путь активации программы апоптоза считают преобладающим при гибели клеток собственно в митозе. По данным исследования R. Nazarewicz et al. [10], тамоксифен способен стимулировать апоптоз и окислительный стресс посредством зависимого от митохондрий и NO-зависимого пути активации, при котором происходит увеличение концентрации  $Ca^{+2}$  в митохондриях. В результате стимуляции тамоксифеном митохондриальной NO-синтетазы наступает угнетение митохондриального дыхания, уменьшается высвобождение цитохрома С, повышается перекисное окисление липидов в митохондриях и снижается агрегация митохондрий [11, 12]. В результате этих процессов наступает апоптоз опухолевых клеток, который завершается образованием апоптотических телец и их фагоцитозом.

В качестве II типа программированной гибели клеток в настоящее время выделяют гибель клеток, при которой запускается программа аутофагии, т. е. деградация органелл и цитоплазматического материала при участии внутриклеточных мембранных структур. При использовании различных селективных модуляторов РЭ (в том числе и тамоксифена) происходит зависимое от дозы ингибирование клеточной гибели II типа [13]. В последующих работах продемонстрировано, что процесс активации аутофагии тамоксифеном начинается с деполимеризации актина и промежуточных филаментов [14]. Подтверждение того, что тамоксифен вызывает активацию аутофагии, получено также в серии работ, выполненных на клеточных линиях первичного и метастатического РМЖ [15], рака толстой кишки [16], а также лимфомы [17].

К III типу клеточной гибели, на который оказывает влияние тамоксифен, относят программированный некроз. Индуцировать некроз можно, если активировать программу апоптоза связыванием таких лигандов, как относящийся к семейству ФНО белок Fas, упоминавшийся выше TRAIL, а также вызывая гиперэкспрессию проапоптотического белка Вах, одновременно либо ингибируя активность каспаз, либо вызывая гиперэкспрессию антиапоптотических белков. Тамоксифен индуцирует апоптоз в опухолевых клетках, содержащих рецепторы к Fas, посредством регулирования экс-

прессии Fas-лиганда. Этим механизмом объясняют селективную стимуляцию апоптоза в остеокластах, предотвращающую возникновение резорбции костной ткани и развитие остеопороза [18].

Если проанализировать, в каких фазах клеточного цикла возможен тот или иной вариант гибели клеток, то складывается следующая картина. В отличие от апоптоза, который может возникать в разных фазах клеточного цикла, в том числе и собственно в митозе в форме митотической катастрофы, аутофагической гибели подвержены преимущественно непролиферирующие клетки. Однако если в пролиферирующих клетках подавлены механизмы апоптоза, например, инактивированы каспазы, то гибель пролиферирующих клеток осуществляется по механизму программированного некроза. Таким образом, комбинация различных вариантов клеточной гибели, индуцированной тамоксифеном, свидетельствует о гетерогенном воздействии антиэстрогена на опухоли.

В настоящее время общепризнано, что ангиогенез является необходимым условием для роста злокачественных опухолей и развития метастазов. В литературе накоплено большое число данных о том, что тамоксифен обладает антиангиогенными свойствами наравне с другими антиангиогенными препаратами [19]. В 2003 г. тамоксифен был включен в группу таргетных антиангиогенных препаратов [20].

Способность тамоксифена ингибировать ангиогенез испытана на классических моделях, используемых для изучения антиангиогенных свойств (исследование плотности микрососудов в фибросаркоме крыс, сосудистого «ростка» аортального кольца и хориоаллантаоисной оболочки куриного яйца и роговицы кроликов). Эффект подавления образования сосудов тамоксифеном широко изучен в исследованиях *in vivo* и *in vitro* и продемонстрирован на опухолевых моделях с/без экспрессии РЭ [21].

Существует несколько механизмов, объясняющих антиангиогенный эффект тамоксифена: способность ингибировать циклинзависимый рост эндотелиальных клеток [22], модулирование трансформирующего фактора роста-1 (TGF-1) в клетках РМЖ [23], ингибирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) [24].

VEGF служит ключевым фактором в промоции опухолевого ангиогенеза. Экспрессия VEGF усиливается в ответ на гипоксию, активацию онкогенов и различных цитокинов. VEGF вызывает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, ингибирует апоптоз. Так, например, в тканях РМЖ экспрессия мРНК VEGF увеличена по сравнению с таковой в нормальной ткани.

Антиангиогенная активность антиэстрогенных препаратов (тамоксифен, нафоксидин, кломифен и ICI 182,780) не связана с наличием в опухоли РЭ, а обусловлена непосредственным ингибированием VEGF и bFGF, что описано в работе на 6-дневной модели хориоаллантаоисной мембраны куриного яйца. Помимо этого, показано, что тамоксифен ингибирует секрецию VEGF в клетках РМЖ человека линии MCF-7 с экспрессией РЭ [24].

Множество эффектов тамоксифена, не связанных с РЭ, порождает и множество причин, приводящих к снижению его эффективности в опухолях с экспрессией РЭ. Помимо нарушения воздействия тамоксифена на упомянутые выше клеточные мишени, резистентность к препарату может быть обусловлена активацией в опухолевой клетке сигнальных каскадов Ras/Raf/MAPK [25] и PI3K/Akt [26], транскрипционного фактора Nf-κB [27], факторов роста семейства ErbB [28], которые приводят к стимуляции пролиферации клеток не зависимым от эстрогенов путем. В последнее время широко обсуждается снижение эффективности тамоксифена при лечении РЭ+ РМЖ с экспрессией Her-2 [29].

В ходе анализа данных литературы мы пришли к заключению, что по крайней мере еще одной из причин, обуславливающих резистентность к тамоксифену, может быть экспрессия в опухолевых клетках маркеров множественной лекарственной резистентности — транспортных белков, осуществляющих выброс противоопухолевых препаратов из клеток. Основанием для этого послужили следующие факты. В экспериментах на культурах клеток и в опытах на животных показано, что тамоксифен усиливает специфическую активность ряда цитостатиков в отношении разных опухолей с фенотипом множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией одного из главных маркеров — Pgp [30, 31]. Кроме того, в различных опухолевых клетках отмечены взаимодействие тамоксифена с Pgp и конкуренция между рядом противоопухолевых препаратов, верапамилом и тамоксифеном за связывание с Pgp, что, по видимому, и приводит к появлению описанного феномена [32, 33].

Клинические наблюдения эффективности тамоксифена как ингибитора устойчивости, в том числе и к противоопухолевым препаратам с классическим механизмом множественной лекарственной резистентности, также свидетельствуют в пользу возможного взаимодействия тамоксифена с транспортными белками, осуществляющими выброс цитостатиков из клеток [34, 35].

С учетом этих факторов возникает вопрос: как может влиять взаимодействие тамоксифена с Pgp, а возможно и с другими транспортными белками

множественной лекарственной резистентности — MRP, BCRP и LRP, на эффект самого тамоксифена? Представляется очевидным, что в РЭ+-опухолях молочной железы с фенотипом множественной лекарственной резистентности конкуренция транспортных белков с РЭ за связывание тамоксифена может привести к уменьшению активной внутриклеточной концентрации антиэстрогена, взаимодействующего с рецепторами, а следовательно — к снижению антиэстрогенной эффективности тамоксифена.

Возможность существования такого механизма резистентности к тамоксифену исследована нами в прямых экспериментах с использованием метода проточной цитофлуориметрии при изучении влияния тамоксифена на взаимодействие моноклональных антител с маркерами множественной лекарственной резистентности — Pgp, MRP, BCRP.

### Материалы и методы

Работа проведена на культурах опухолевых клеток человека с высоким уровнем экспрессии маркеров множественной лекарственной резистентности.

Клетки Т-лимфобластного лейкоза линии Jurkat культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% телячьей эмбриональной сыворотки. Суспензию клеток в питательной среде осаждали центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин и дважды промывали в фосфатном буферном растворе с pH 7,4.

Клетки рака шейки матки (РШМ) линии HeLa культивировали в среде DMEM, содержащей 10% телячьей эмбриональной сыворотки. Для получения одноклеточной суспензии монослой дважды промывали раствором фосфатного буфера с pH 7,4 и 20 мин инкубировали при температуре 37 °С с раствором Версена. Клетки снимали со дна флакона резиновым рабером, переносили в пробирку с раствором фосфатного буфера с pH 7,4 и пипетировали до получения одноклеточной суспензии.

Число клеток в полученных суспензиях подсчитывали в камере Горяева и доводили до концентрации 500 тыс./мл. Инкубацию с первичными и вторичными антителами проводили при температуре 4 °С по 30 мин соответственно. При оценке MRP1 в целях повышения проницаемости клеточной мембраны для антител в суспензию клеток добавляли Tween 20 до конечной концентрации 0,5% и инкубировали 20 мин при комнатной температуре с последующей отмывкой 10-кратным объемом фосфатного буферного раствора с pH 7,4.

В работе были использованы первичные моноклональные антитела, специфичные к внешнему эпитопу Pgp человека — мышинный иммуноглобулин класса IgG2a, клон 4E3 (Abcam), к MRP1 че-

ловека — мышинный IgG2a, клон MRPm5 (Abcam), к BCRP человека — мышинный IgG2b, клон 5D3, конъюгированный с флуоресцентным красителем PE (R&D). Также применяли изотипические — мышинный IgG2a (Abcam) и мышинный IgG2b, конъюгированный с PE (R&D) — и вторичные поликлональные антитела, меченные флуоресцентным красителем FITC, — к мышинному IgG2a, Fc-специфичные F(ab')<sub>2</sub> фрагменты (Sigma).

Первичные антитела к Pgp исследовали в диапазоне концентраций 0,3–10 мкг/мл, MRP1 — 0,3–5 мкг/мл. Вторичные антитела использовали в разведении 1:200. Антитела к BCRP изучали в концентрациях 0,6–5 мкг/мл.

При исследовании влияния тамоксифена (Sigma) на взаимодействие моноклональных антител с белками перед добавлением антител суспензию клеток инкубировали в течение 20 мин с антиэстрогеном в концентрации 50 мкМ.

Измерение флуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson) с применением программного обеспечения FACSDiva 6.0. Для возбуждения флуоресценции использовали твердотельный лазер Coherent Sapphire с длиной волны испускаемого света 488 нм, регистрацию сигнала осуществляли по параметру FITC-H, который позволяет регистрировать флуоресценцию клеток, меченных флуорохромом FITC, при напряжении 500 В. Значение порога, отсекающего дебрисную фракцию, составляло 10 000, скорость ламинарного потока жидкости в капилляре была средней. Число анализируемых событий — 5000.

Количество специфически окрашенных клеток по сравнению с изотипическим контролем рассчитывали с помощью теста Колмогорова–Смирнова, встроенного в программу FlowJo, а интенсивность экспрессии — с применением программы WinMDI 2.9.

При микроскопическом исследовании регистрацию флуоресценции проводили на флуоресцентном микроскопе Nikon Eclipse Ti-S с увеличением объектов в 400 раз. Для получения фотографий и их цифровой обработки использовали программное обеспечение АСТ. Для возбуждения флуоресценции применяли фильтр 470/40 нм, а в качестве пропускающего — 535/50 нм.

Все эксперименты были проведены в  $\geq 3$  повторях.

### Результаты

В качестве модели для изучения тамоксифена были выбраны клеточные линии с высоким уровнем экспрессии исследуемых белков, позволявшие четко выявить область линейной зависимости ин-

тенсивности флуоресценции и числа окрашенных клеток от концентрации антител. При работе в данной области можно увидеть как увеличение, так и уменьшение параметров окрашивания клеток моноклональными антителами к разным транспортным белкам, что и происходит при воздействии тамоксифена. По нашему мнению, такой подход повышает достоверность получаемых результатов и практически исключает ложноотрицательный ответ, который может быть получен при попадании в область нелинейной зависимости или отсутствия таковой при насыщающей концентрации антител.

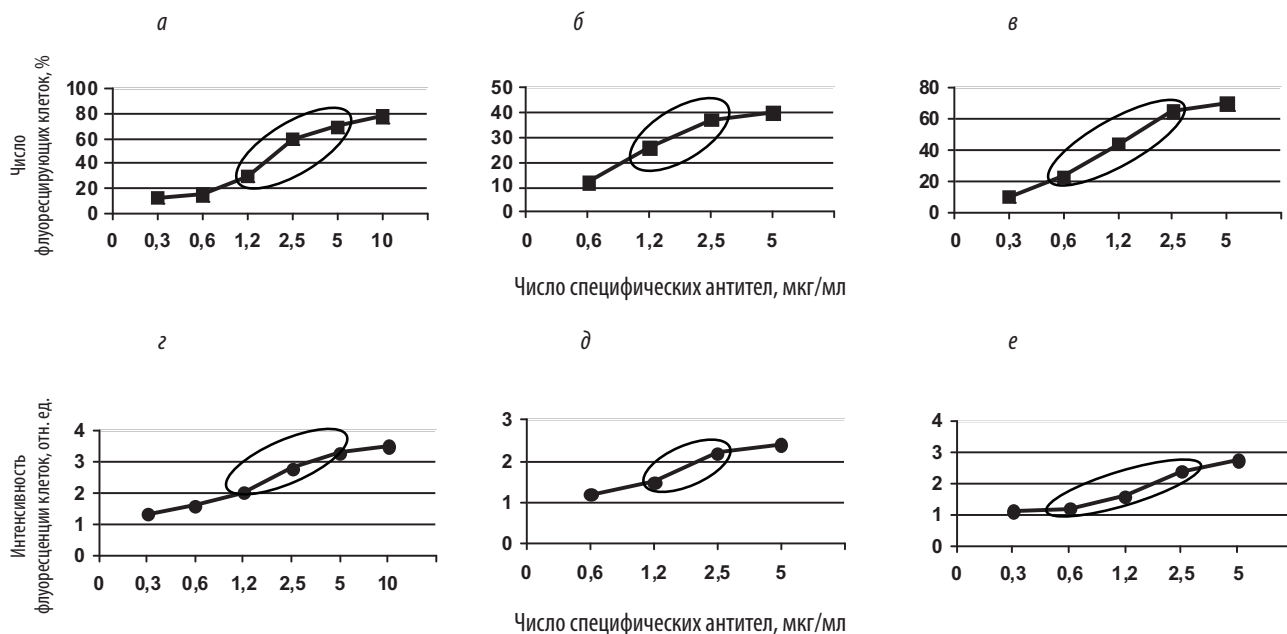
Так, для клеток линии Jurkat (рис. 1а, з), специфически окрашенных антителами к Pgp, область линейной зависимости интенсивности флуоресценции и числа клеток лежит в диапазоне 1–5 мкг/мл антител. При этом количество специфически флуоресцирующих клеток увеличивается от 30 до 70% соответственно, а превышение интенсивности специфической флуоресценции клеток по отношению к изотипическому контролю — с 2 до 3,2 раза.

Линейная зависимость интенсивности специфической флуоресценции и числа клеток линии Jurkat (рис. 1б, д), специфически окрашенных антителами к BCRP, выявлена в диапазоне 1,2–2,5 мкг/мл антител. При этих концентрациях количество окрашенных клеток составило 26 и 37% соответственно, тогда как превышение интенсивности специфической флуоресценции клеток по отношению к изотипическому контролю — 1,5 и 2,2 раза.

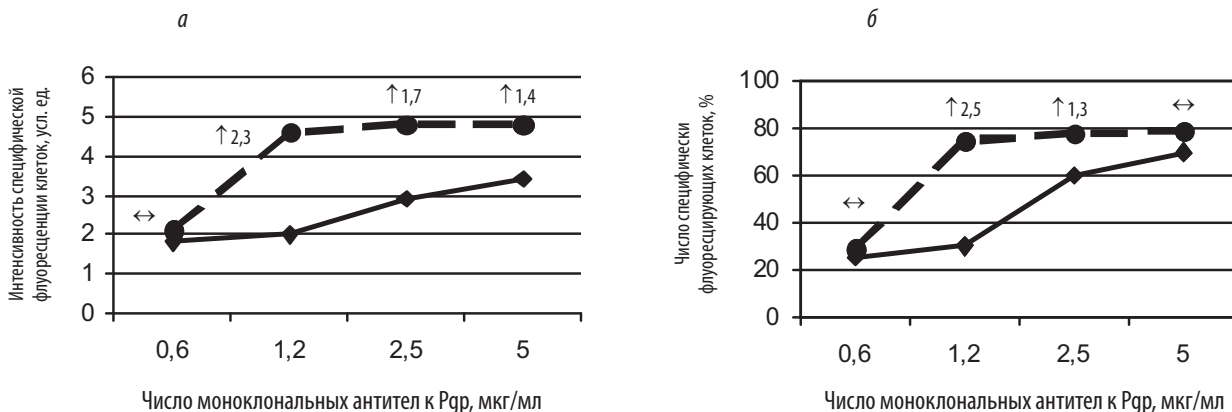
Линейная зависимость интенсивности специфической флуоресценции и числа клеток линии HeLa, специфически окрашенных антителами к MRP1, лежит в диапазоне 0,6–2,5 мкг/мл антител (рис. 1в, е). При увеличении количества добавленных к клеткам моноклональных антител число специфически окрашенных клеток увеличивалось от 20 до 66% соответственно, а интенсивность специфической флуоресценции по отношению к изотипическому окрашиванию возрастала в 1,2 и 2,5 раза.

Данные, представленные на рис. 2, демонстрируют влияние тамоксифена на параметры окрашивания клеток линии Jurkat при различных концентрациях моноклональных антител к Pgp. Видно, что в области линейной зависимости интенсивности флуоресценции от количества антител при воздействии тамоксифена интенсивность специфической флуоресценции клеток увеличилась. Максимальное превышение средней интенсивности флуоресценции клеток в 2,3 раза по сравнению с изотипическим контролем после инкубации с тамоксифеном отмечено при содержании антител 1,2 мкг/мл. После воздействия тамоксифена при этой концентрации специфических антител в 2,5 раза увеличилось и число флуоресцентно окрашенных клеток (см. рис. 2а, б).

На рис. 3 представлены примеры гистограмм распределения клеток по интенсивности специфической флуоресценции, демонстрирующие влияние



**Рис. 1.** Зависимое от концентрации моноклональных антител к Pgp, BCRP и MRP1 специфическое флуоресцентное окрашивание клеток человека — T-лимфобластного лейкоза линии Jurkat и РШМ линии HeLa: а, б, в — число флуоресцирующих клеток; з, д, е — интенсивность флуоресценции клеток; а, з — Pgp (Jurkat); б, д — BCRP (Jurkat); в, е — MRP1 (HeLa). Области линейной зависимости параметров флуоресцентного окрашивания клеток от концентрации антител выделены овалами



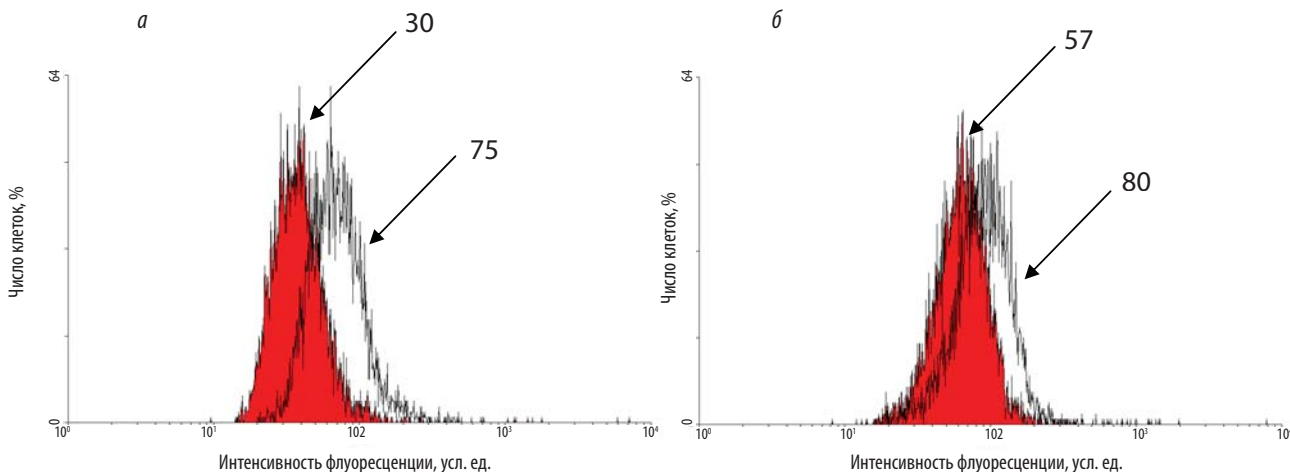
**Рис. 2.** Влияние тамоксифена на специфическое связывание моноклональных антител с Pgr в клетках T-лимфобластного лейкоза человека линии Jurkat: а — интенсивность специфической флуоресценции клеток; б — доля специфически флуоресцирующих клеток  
 ■ — после инкубации с моноклональными антителами к Pgr;  
 ● — после преинкубации с тамоксифеном и последующей инкубации с моноклональными антителами к Pgr  
 Цифрами и стрелками указано изменение показателя при воздействии тамоксифена по сравнению с аналогичным показателем без воздействия антиэстрогена: ↑ — увеличение; ↔ — без изменения

тамоксифена на связывание моноклональных антител с Pgr в клетках T-лимфобластного лейкоза линии Jurkat в области линейной зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации антител.

Отчетливо видно смещение гистограмм специфически флуоресцирующих клеток после инкубации с тамоксифеном вправо по сравнению с клетками, инкубированными только с антителами к Pgr, что указывает на увеличение окрашивания клеток и сопровождается повышением интенсивности специфической флуоресценции клеток, подвергшихся воздействию тамоксифена. При концентрации антител 1,2 мкг/мл доля специфически окрашенных клеток при воздействии тамоксифена

увеличилась в 2,5 раза — с 30 до 75 % (см. рис. 3а), а при концентрации 2,5 мкг/мл — в 1,4 раза: с 57 до 80 % (см. рис. 3б). Средняя интенсивность специфической флуоресценции клеток при этом повысилась при концентрации антител к Pgr 1,2 мкг/мл в 2,3 раза (см. рис. 3а), а при 2,5 мкг/мл — в 1,7 раза (см. рис. 3б).

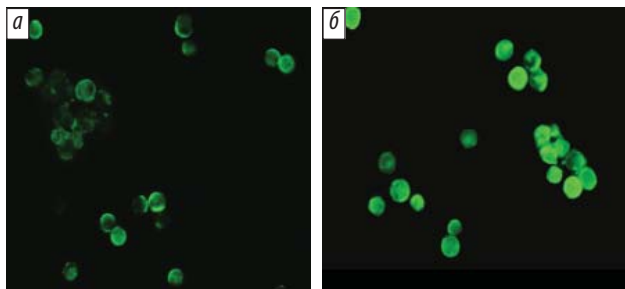
Для визуализации выявленного эффекта тамоксифена (увеличение числа клеток, окрашенных моноклональными антителами к Pgr, а также интенсивности флуоресценции клеток) использован метод флуоресцентной микроскопии. На рис. 4 представлены фотографии клеток Jurkat, окрашенных моноклональными антителами к Pgr, без воздей-



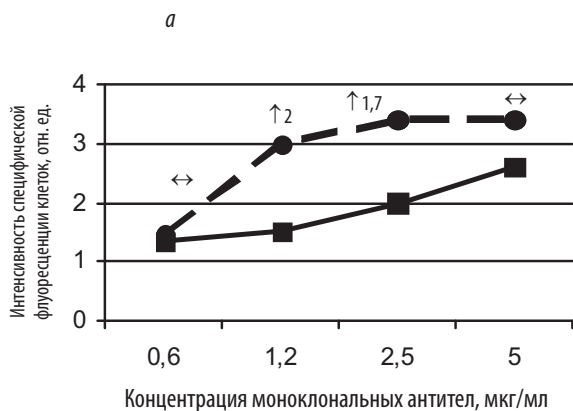
**Рис. 3.** Влияние тамоксифена на специфическое связывание моноклональных антител с Pgr в клетках линии Jurkat: а — концентрация моноклональных антител к Pgr 1,2 мкг/мл; б — 2,5 мкг/мл. Закрашенные гистограммы — интенсивность специфической флуоресценции клеток без воздействия тамоксифена, незакрашенные — после инкубации с тамоксифеном. Цифрами указана доля специфически флуоресцирующих клеток по отношению к показателю изотипического контроля — без воздействия и после воздействия тамоксифена

ствия (см. рис. 4а) и после воздействия (см. рис. 4б) тамоксифена. После инкубации с тамоксифеном отчетливо видно повышение не только интенсивности окрашивания отдельных клеток, но и увеличение числа ярко флуоресцирующих клеток. Таким образом, воздействие тамоксифена на специфическое флуоресцентное окрашивание моноклональными антителами к Pgp клеток Jurkat, обнаруженное с помощью флуоресцентной микроскопии, подтверждает данные, полученные методом точной цитофлуориметрии.

Данные, представленные на рис. 5, демонстрируют влияние тамоксифена на параметры флуоресцентного окрашивания клеток линии Jurkat при взаимодействии с моноклональными антителами, использованными в разных концентрациях, к другому маркеру множественной лекарственной резистентности — BCRP. Видно, что в области линейной



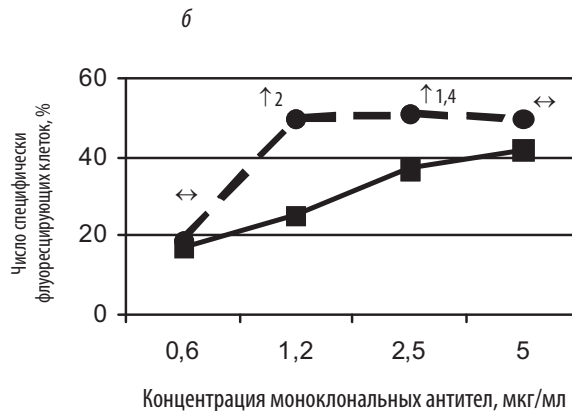
**Рис. 4.** Влияние тамоксифена на взаимодействие моноклональных антител с Pgp в клетках Т-лимфобластного лейкоза человека линии Jurkat: а — специфическая флуоресценция клеток РШМ линии HeLa при взаимодействии с моноклональными антителами к Pgp без воздействия тамоксифена (контроль); б — после инкубации с тамоксифеном. Концентрация антител к Pgp — 1,2 мкг/мл



зависимости интенсивности флуоресценции от числа антител при воздействии тамоксифена флуоресценция клеток увеличилась. Максимальное превышение средней интенсивности флуоресценции клеток в 2 раза по сравнению с изотипическим контролем после инкубации с тамоксифеном отмечено при количестве специфических антител 1,2 мкг/мл (см. рис. 5а). После воздействия тамоксифена при этой концентрации специфических антител в 2 раза возросло и число флуоресцентно окрашенных клеток (см. рис. 5б).

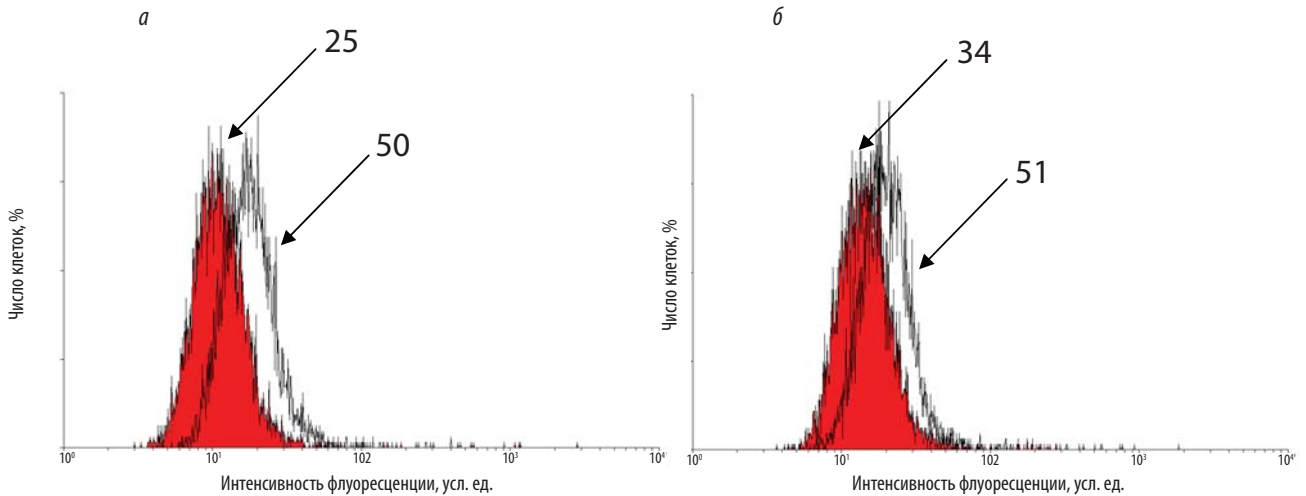
На рис. 6 представлены примеры гистограмм распределения клеток по интенсивности специфической флуоресценции, демонстрирующие влияние тамоксифена на связывание моноклональных антител с BCRP в клетках Т-лимфобластного лейкоза линии Jurkat в области линейной зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации антител. Отчетливо видно смещение гистограмм специфически флуоресцирующих клеток после инкубации с тамоксифеном вправо по сравнению с клетками, инкубированными только с антителами к BCRP. Это сопровождается повышением интенсивности специфической флуоресценции клеток, подвергшихся воздействию тамоксифена, при разных концентрациях моноклональных антител к BCRP в 2,1 и 1,7 раза и увеличением доли окрашенных клеток в 2 и 1,5 раза: с 25 до 50 и с 34 до 51 % соответственно (см. рис. 6а, б).

На рис. 7 приведены кривые изменения флуоресценции клеток РШМ линии HeLa при взаимодействии с моноклональными антителами к MRP1 в разных концентрациях. Видно, что после воздействия тамоксифена происходит уменьшение параметров флуоресцентного окрашивания клеток



**Рис. 5.** Влияние тамоксифена на специфическое связывание моноклональных антител с BCRP в клетках Т-лимфобластного лейкоза человека линии Jurkat: а — интенсивность специфической флуоресценции клеток; б — число специфически флуоресцирующих клеток ■ — после инкубации с моноклональными антителами к BCRP; ● — после преинкубации с тамоксифеном и последующей инкубации с моноклональными антителами к BCRP Цифрами и стрелками указано изменение показателя при воздействии тамоксифена по сравнению с аналогичным показателем без воздействия антиэстрогена: ↑ — увеличение; ↔ — без изменения





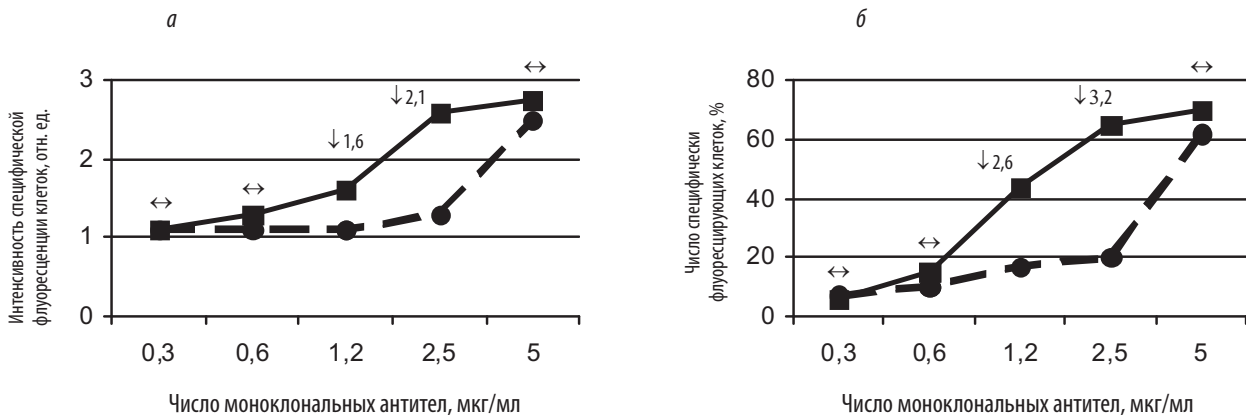
**Рис. 6.** Влияние тамоксифена на специфическое связывание моноклональных антител с BCRP в клетках линии Jurkat: а — концентрация моноклональных антител к Pgp 1,2 мкг/мл; б — 2,5 мкг/мл. Закрашенные гистограммы — интенсивность специфической флуоресценции клеток без воздействия тамоксифена, незакрашенные — после инкубации с тамоксифеном. Цифрами указана доля специфически флуоресцирующих клеток по отношению к показателю изотипического контроля — без воздействия и после воздействия тамоксифена

в области линейной зависимости от концентрации моноклональных антител. Средняя интенсивность специфической флуоресценции клеток при концентрации антител к Pgp 1,2 мкг/мл повысилась в 1,5, а при 2,5 мкг/мл — в 2,1 раза (см. рис. 7а). После воздействия тамоксифена отмечено также и уменьшение доли окрашенных клеток — на 27 и 45% при концентрации моноклональных антител 1,2 и 2,5 мкг/мл (см. рис. 7б).

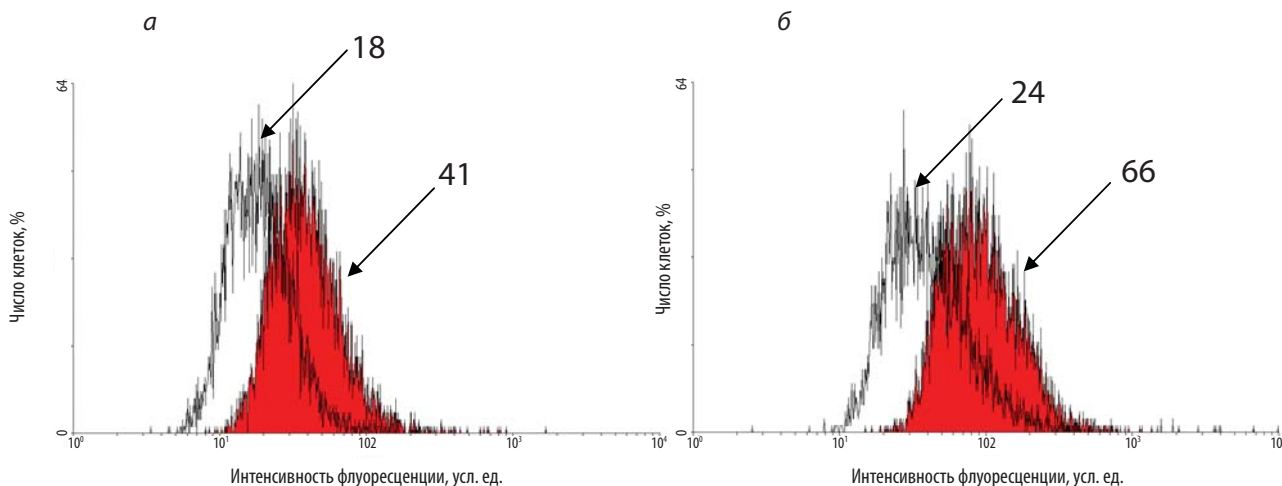
Гистограммы распределения клеток линии HeLa в зависимости от интенсивности флуоресценции, демонстрирующие влияние тамоксифена на взаимодействие специфических антител с MRP1, представлены на рис. 8. При концентрациях антител 1,2 и 2,5 мкг/мл (см. рис. 8а и б соответственно)

видно отчетливое смещение гистограмм специфически флуоресцирующих клеток после инкубации с тамоксифеном влево по сравнению с клетками, инкубированными только с антителами к MRP1, что свидетельствует об уменьшении интенсивности окрашивания клеток.

При концентрации антител 1,2 мкг/мл доля специфически окрашенных клеток при воздействии тамоксифена снизилась в 2,3 раза — с 41 до 18% (см. рис. 8а), а при 2,5 мкг/мл — в 2,7 раза: с 66 до 24% (см. рис. 8б). Средняя интенсивность специфической флуоресценции клеток после инкубации с тамоксифеном при концентрации специфических антител 1,2 мкг/мл уменьшилась в 1,7 раза (см. рис. 8а), а при 2,5 мкг/мл — в 2,2 раза (см. рис. 8б).

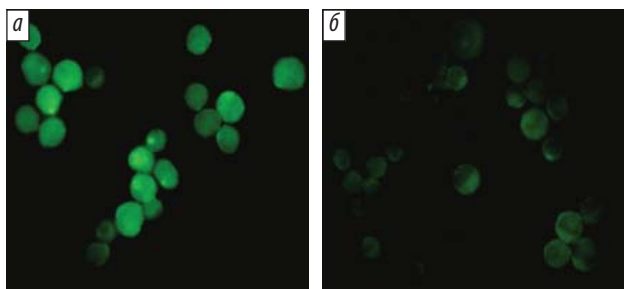


**Рис. 7.** Влияние тамоксифена на специфическое связывание моноклональных антител с MRP1 в клетках РШМ человека линии HeLa: а — интенсивность специфической флуоресценции клеток; б — доля специфически флуоресцирующих клеток  
 ■ — после инкубации с моноклональными антителами к MRP1;  
 ● — после инкубации с тамоксифеном и последующей инкубации с моноклональными антителами к MRP1  
 Цифрами и стрелками указано изменение показателя при воздействии тамоксифена по сравнению с аналогичным показателем без воздействия антиэстрогена: ↓ — уменьшение; ↔ — без изменения



**Рис. 8.** Влияние тамоксифена на специфическое связывание моноклональных антител с MRP1 в клетках РШМ человека линии HeLa: а — концентрация моноклональных антител к MRP1 1,2 мкг/мл, б — 2,5 мкг/мл. Закрашенные гистограммы — интенсивность специфической флуоресценции клеток без воздействия тамоксифена, незакрашенные — после инкубации с тамоксифеном. Цифрами указана доля специфически флуоресцирующих клеток по отношению к показателю изотипического контроля — без воздействия и после воздействия тамоксифена

Аналогичное изменение флуоресценции клеток РШМ линии HeLa при взаимодействии с моноклональными антителами к MRP1 при воздействии тамоксифена выявлено с использованием флуоресцентной микроскопии. На рис. 9 представлены фотографии клеток HeLa после инкубации с моноклональными антителами к MRP1 без предварительного воздействия тамоксифена и после инкубации с антиэстрогеном (см. рис. 9б). Видно, что в интактной культуре (см. рис. 9а) практически все клетки после инкубации с антителами к MRP1 ярко флуоресцируют и лишь единичные — практически не окрашены. После воздействия тамоксифена (см. рис. 9б) ярко флуоресцирующие клетки в культуре отсутствуют, а большинство их светятся слабо или практически не флуоресцируют. Таким образом, при воздействии тамоксифена отмечено не



**Рис. 9.** Влияние тамоксифена на специфическое взаимодействие моноклональных антител с MRP1 в клетках РШМ человека линии HeLa: а — специфическая флуоресценция клеток РШМ линии HeLa при взаимодействии с моноклональными антителами к MRP1 без воздействия тамоксифена (контроль); б — после инкубации с тамоксифеном. Концентрация антител к MRP1 — 2,5 мкг/мл

только уменьшение числа клеток, специфически флуоресцирующих после взаимодействия с моноклональными антителами к MRP1, но и снижение интенсивности флуоресценции отдельных клеток.

### Обсуждение

Результаты экспериментов, проведенных *in vitro* на культурах клеток человека, показали, что при воздействии тамоксифена происходит нарушение специфического взаимодействия моноклональных антител со всеми исследованными маркерами множественной лекарственной резистентности (Pgp, MRP1, BCRP). Различным был лишь характер нарушения специфического взаимодействия моноклональных антител с эпитопами белков и, как результат — различная направленность изменения флуоресцентного окрашивания клеток моноклональными антителами к разным транспортным белкам после воздействия тамоксифена.

Воздействие тамоксифена привело к увеличению интенсивности специфической флуоресценции и доли специфически окрашенных клеток моноклональными антителами к Pgp. Аналогичный эффект, сходный по выраженности и одинаковый по направленности, проявился и при воздействии тамоксифена на специфическое взаимодействие моноклональных антител с другим транспортным белком — BCRP. Принципиально отличным оказалось влияние тамоксифена на связывание моноклональных антител с MRP1: зафиксировано снижение специфического флуоресцентного окрашивания и уменьшение доли клеток, специфически окрашенных антителами к MRP1, после инкубации с антиэстрогеном.

Однако независимо от характера описанного нарушения связывания моноклональных антител с Pgp, MRP1 и BCRP сам факт возникновения такого нарушения при отсутствии влияния тамоксифена на связывание с клетками изотипических антител и на параметры автофлуоресценции свидетельствует о взаимодействии антиэстрогена с исследованными маркерами множественной лекарственной резистентности. При этом возможно либо «физическое» препятствование связыванию моноклональных антител с транспортными белками, либо изменение конфигурации эпитопов транспортных белков таким образом, что изменяется иммунореактивность моноклональных антител. Упомянутые выше различия в последствиях воздействия тамоксифена на связывание моноклональных антител с Pgp и BCRP по сравнению с MRP1 (увеличение специфического флуоресцентного окрашивания клеток против уменьшения соответственно) указывают на возможное отличие в механизме взаимодействия антиэстрогена с разными транспортерами.

Результатом подобного взаимодействия тамоксифена с Pgp, MRP1 и BCRP неизбежно должно явиться снижение внутриклеточной концентрации антиэстрогена, доступного для взаимодействия с другими клеточными мишенями. Применительно к обсуждаемой в данной работе антиэстрогенной активности препарата зарегистрировано снижение концентрации тамоксифена, способного связываться с РЭ опухоли. Последствия этого очевидны — уменьшение эффективности тамоксифена.

Следовательно, белки множественной лекарственной резистентности представляют некую внутриклеточную «ловушку», приводящую к уменьшению действующей внутриклеточной концентрации тамоксифена. В связи с этим существуют все основания рассматривать экспрессию данных белков как неблагоприятный фактор, снижающий антиэстрогенный эффект препарата. Иными словами, экспрессия в опухолевых клетках Pgp, MRP1 и/или BCRP может служить предиктивным маркером снижения эффективности тамоксифена при лечении РМЖ с положительным статусом РЭ.

Необходимо подчеркнуть, что речь не идет о классическом механизме множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с выбросом противоопухолевых препаратов из клеток. В данном случае тамоксифен остается в клетке, но

внутриклеточная концентрация препарата, способного вступить в реакцию с РЭ, уменьшается за счет конкурентного связывания части препарата с белками множественной лекарственной резистентности — Pgp, MRP1 и/или BCRP.

Конечный результат в обоих случаях одинаков — понижение специфической эффективности тамоксифена. Тем не менее механизм принципиально различен, и это важно не только с теоретической, но и с практической точки зрения — с точки зрения подходов к клиническому выявлению этих неблагоприятных маркеров чувствительности к тамоксифену. Так, при оценке экспрессии в опухоли механизма множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с выбросом цитостатиков из клеток, необходимо исследование функциональной активности транспортных белков. Для предсказания же существования в опухоли «конкурентного» механизма устойчивости к тамоксифену достаточно оценить только наличие в клетке транспортеров, что значительно легче в смысле проведения анализа. При этом очевидно, что чем выше содержание в клетке транспортных белков, тем больше должна быть их неблагоприятная значимость для предсказания резистентности к тамоксифену.

Подходы к преодолению обсуждаемого механизма снижения эффективности тамоксифена у больных РМЖ с положительным статусом РЭ реалистичны. Во-первых, это снижение вклада конкурентного связывания тамоксифена с белками множественной лекарственной резистентности в специфическое взаимодействие препарата с РЭ за счет повышения внутриклеточной концентрации тамоксифена. Этого можно достичь за счет повышения дозы тамоксифена в рамках рекомендованного терапевтического интервала, например, с 20 до 40 мг/сут. Во-вторых, в ряде случаев выявление Pgp, MRP1 и/или BCRP в РЭ+-опухолях молочной железы может стать дополнительным аргументом в пользу перевода пациента на другую линию гормональной терапии.

### **Заключение**

Следует отметить, что «конкурентный» механизм устойчивости к тамоксифену, по-видимому, может реализоваться при взаимодействии препарата не только с белками множественной лекарственной резистентности, но и с другими клеточными его мишенями, описанными выше и не связанными с антиэстрогенным действием тамоксифена.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rohlf C., Blagosklonny M.V., Kyle E. et al. Prostate cancer cell growth inhibition by tamoxifen is associated with inhibition of protein kinase C and induction of p21(waf1/cip1). *Prostate* 1998;37(1):51–9.
2. Cheng A.L., Chuang S.E., Fine R.L. et al. Inhibition of the membrane translocation and activation of protein kinase C, and potentiation of doxorubicin-induced apoptosis of hepatocellular carcinoma cells by tamoxifen. *Biochem Pharmacol* 1998;55(4):523–31.
3. Sharif T.R., Sharif M. A novel approach for examining the anti-proliferative effect of protein kinase C inhibitors against human astrocytoma cells. *Int J Oncol* 1998;13(4):685–92.
4. Lavie Y., Zhang Z.C., Cao H.T. et al. Tamoxifen induces selective membrane association of protein kinase C epsilon in MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Cancer* 1998;77(6):928–32.
5. Chen T.C., Su S., Fry D., Liebes L. Combination therapy with irinotecan and protein kinase C inhibitors in malignant glioma. *Cancer* 2003;97(9):2363–73.
6. Ahn S.J., Yoon M.S., Hyuk S. et al. Phospholipase C-protein kinase C mediated phospholipase D activation pathway is involved in tamoxifen induced apoptosis. *J Cell Biochem* 2003;89(3):520–8.
7. Isaac Y.K., Byung-Chul K., Do Hwan S. et al. Raloxifene, a mixed estrogen agonist/antagonist, induces apoptosis in androgen-independent human prostate cancer cell lines. *Cancer Res* 2002;62:5365–9.
8. Fu Y.M., Li Q.M., Zhang C.Y. et al. Effects of 4OH-tamoxifen on the proliferation and apoptosis of prostate stromal cells. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13(7):620–3.
9. Lagadec C., Adriaenssens E., Toillon R.A. et al. Tamoxifen and TRAIL synergistically induce apoptosis in breast cancer cells. *Oncogene* 2008;27(10):1472–7.
10. Nazarewicz R.R., Zenebe W.J., Parihar A. et al. Tamoxifen induces oxidative stress and mitochondrial apoptosis via stimulating mitochondrial nitric oxide synthase. *Cancer Res* 2007;67(3):1282–90.
11. Nagahara Y., Shiina I., Nakata K. et al. Induction of mitochondria-involved apoptosis in estrogen receptor-negative cells by a novel tamoxifen derivative, ridaifen-B. *Cancer Sci* 2008;99(3):608–14.
12. Kallio A., Zheng A., Dahllund J. et al. Role of mitochondria in tamoxifen-induced rapid death of MCF-7 breast cancer cells. *Apoptosis* 2005;10(6):1395–410.
13. Bursch W., Ellinger A., Kienzl H. et al. Active cell death induced by the anti-estrogens tamoxifen and ICI 164384 in human mammary carcinoma cells (MCF-7) in culture: the role of autophagy. *Carcinogenesis* 1996;17(8):1595–607.
14. Bursch W., Hochegger K., Torok L. et al. Autophagic and apoptotic types of programmed cell death exhibit different fates of cytoskeletal filaments. *J Cell Sci* 2000;113(7):1189–98.
15. Bilir A., Altinoz M.A., Erkan M. et al. Autophagy and nuclear changes in FM3A breast tumor cells after epirubicin, medroxyprogesterone and tamoxifen treatment in vitro. *Pathobiology* 2001;69(3):120–6.
16. Scarlatti F., Bauvy C., Ventruti A. et al. Ceramide-mediated macroautophagy involves inhibition of protein kinase B and up-regulation of beclin 1. *J Biol Chem* 2004;279(18):18384–91.
17. Amaravadi R.K., Yu D., Lum J.J. et al. Autophagy inhibition enhances therapy-induced apoptosis in a Myc-induced model of lymphoma. *J Clin Invest* 2007;117(2):326–36.
18. Jordan V.C. Tamoxifen: catalyst for the change to targeted therapy. *Eur J Cancer* 2008;44(1):30–8.
19. O'Byrne K.J., Dalgleish A.G., Browning M.J. et al. The relationship between angiogenesis and the immune response in carcinogenesis and the progression of malignant disease. *Eur J Cancer* 2000;36(2):151–69.
20. Vainio H. Targeting angiogenesis — a novel mode in cancer chemoprevention. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003;4(2):83–6.
21. Cáceres W., González S. Angiogenesis and cancer: recent advances. *P R Health Sci J* 2003; 22(2):149–51.
22. Gagliardi A.R., Hennig B., Collins D.C. Antiestrogens inhibit endothelial cell growth stimulated by angiogenic growth factors. *Anticancer Res* 1996;16(3):1101–6.
23. Butta A., MacLennan K., Flanders K.C. et al. Induction of transforming growth factor beta 1 in human breast cancer in vivo following tamoxifen treatment. *Cancer Res* 1992;52(15):4261–4.
24. Garvin S., Dabrosin C. Tamoxifen inhibits secretion of vascular endothelial growth factor in breast cancer in vivo. *Cancer Res* 2003;63:8742–8.
25. McGlynn L.M., Kirkegaard T., Edwards J. et al. Ras/Raf-1/MAPK pathway mediates response to tamoxifen but not chemotherapy in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009;15(4):1487–95.
26. Frogne T., Jepsen J.S., Larsen S.S. et al. Antiestrogen-resistant human breast cancer cells require activated protein kinase B/Akt for growth. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):599–614.
27. Zhou Y., Eppenberger-Castori S., Marx C. et al. Activation of nuclear factor-kappaB (NFkappaB) identifies a high-risk subset of hormone-dependent breast cancers. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(5):1130–44.
28. Liu B., Ordóñez-Ercan D., Fan Z. et al. Downregulation of erbB3 abrogates erbB2-mediated tamoxifen resistance in breast cancer cells. *Int J Cancer* 2007;120(9):1874–82.
29. O'Regan R.M., Osipo C., Ariazi E. et al. Development and therapeutic options for the treatment of raloxifene-stimulated breast cancer in athymic mice. *Clin Cancer Res* 2006;12(7):2255–63.
30. Hotta T., Tanimura H., Yamaue H. Tamoxifen circumvents the multidrug resistance in fresh human gastrointestinal cancer cells. *J Surg Res* 1996;66(1):31–5.
31. Shen L.Z., Hua Y.B., Yu X.M. Tamoxifen can reverse multidrug resistance of colorectal carcinoma in vivo. *World J Gastroenterol* 2005;11(7):1060–4.
32. Safa A.R., Roberts S., Agresti M., Fine R.L. Tamoxifen aziridine, a novel affinity probe for P-glycoprotein in multidrug resistant cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;202(1):606–12.
33. Rao U.S., Fine R.L., Scarborough G.A. Antiestrogens and steroid hormones: substrates of the human P-glycoprotein. *Biochem Pharmacol* 1994;48(2):287–92.
34. Chen Y.M., Perng R.P., Yang K.Y. et al. Combination chemotherapy with tamoxifen, ifosfamide, epirubicin and cisplatin in extensive-disease small-cell lung cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2000;63(8):605–11.
35. Yang C.H., Cheng A.L., Yeh K.H. et al. High dose tamoxifen plus cisplatin and etoposide in the treatment of patients with advanced, inoperable nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1999;86(3):415–20.

## Современные молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы

**Н.В. Апанович, В.П. Шубин, А.А. Коротаева, А.С. Бавыкин, Е.А. Ким, А.Д. Закиряходжаев,  
В.П. Летагин, И.В. Высоцкая, А.В. Карпукхин**

*МГНЦ РАМН; РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН; 1-й МГМУ им. И.М. Сеченова*

*Контакты: Наталья Владимировна Апанович [apanovich2004@mail.ru](mailto:apanovich2004@mail.ru)*

*Рассмотрены современные молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы (РМЖ). Для практического использования с целью ускорения, удешевления анализа и упрощения трактовки практикующими врачами целесообразно ограничить панель для анализа экспрессии при РМЖ генами VEGFR 1, VEGFR 2, VEGF 121, PDGFR $\alpha$ , mTOR, Her-2/neu, Ki-67, BRCA 1, ESR 1, Osp, BIRC 2 и BIRC 5. Эти 12 генов несут основную информацию, необходимую для выбора и прогноза химиотерапевтического лечения и служат прогностическими маркерами ответа на терапию за счет указания на потенциальные мишени терапевтического воздействия.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, молекулярно-генетические маркеры, химиотерапия

### Current molecular genetic markers of breast cancer

*N.V. Apanovich, V.P. Shubin, A.A. Korotayeva, A.S. Bavykin, E.A. Kim, A.D. Zakiryakhodzhayev, V.P. Letyagin, I.V. Vysotskaya,  
A.V. Karpukhin*

*Molecular Genetics Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

*The paper concerns the molecular and genetic markers of breast cancer (BC). For practice use it is expedient to limit a BC expression analysis panel with the VEGFR 1, VEGFR 2, VEGF 121, PDGFR $\alpha$ , mTOR, Her-2/neu, Ki-67, BRCA 1, ESR 1, Osp, BIRC 2 and BIRC 5 genes to accelerate the test and reduce its cost and to simplify interpretation by physicians. These 12 genes carry basic information that is required to choose and predict a chemotherapy response and that serves as its prognostic markers, by indicating the potential therapeutic targets.*

**Key words:** breast cancer, molecular genetic markers, chemotherapy

### Введение

Высокая гетерогенность рака молочной железы (РМЖ) делает принципиально важным аспектом молекулярную характеристику опухолевых клеток, которая позволит определить «чувствительные» к определенным препаратам опухоли и в дальнейшем индивидуализировать лечение.

Основными подходами к молекулярной характеристике раковых клеток с целью выбора средства химиотерапевтического лечения в настоящее время является исследование экспрессии генов и определение в них мутаций, резко меняющих функциональное состояние гена.

Рецептор эстрогена (РЭ) является самой первой мишенью в таргетной терапии РМЖ. РЭ, который кодируется геном *ER $\alpha$* , регулирует сложные процессы при патологии молочной железы. Повышенная экспрессия *ER $\alpha$*  при РМЖ служит предиктив-

ным и прогностическим фактором и ассоциирована с медленным развитием опухоли, низкой степенью гистологической злокачественности и эффективностью применения эндокринотерапии [1]. Более 90% дольковых карцином молочной железы имеют *ER $\alpha$ (+)*, а медулярные и воспалительные карциномы — в основном *ER $\alpha$ (-)*. Варианты лечения для таких больных включают антиэстрогеновые препараты, блокирующие опухолевый рост. Однако у многих пациентов в конечном счете развивается резистентность к гормонотерапии, вызванная повышенной экспрессией гена *Her-2/neu* [2, 3].

*Her-2/neu* (C-erbB-2) принадлежит к семейству тирозинкиназных рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и состоит из 4 функционально взаимосвязанных рецепторных молекул, которые играют важную роль в клеточной пролиферации, дифференцировке, инвазии и апоптозе.

Гиперэкспрессия гена *Her-2/neu* в ткани РМЖ обнаруживается у 25–30% больных, является независимым прогностическим маркером и предиктором необходимости применения терапии молекулярно-направленного действия. У таких пациенток используют препараты, оказывающие специфическое воздействие на *Her-2*-рецептор, — трастузумаб (герцептин) и лапатиниб [4].

Активация *Her-2/neu* может вызывать увеличение экспрессии фактора ангиогенеза эпителиального сосудистого фактора роста (VEGF), что свидетельствует о необходимости использования герцептина в комбинации с антиангиогенным агентом авастинном [5, 6].

В ходе исследования рака в центре Vanderbilt-Ingram Cancer Center (VICC) было показано, что сигнальный клеточный путь PI3-киназы (фосфоинозитол-3-киназа — PI3K) при РМЖ может быть многообещающей целью для новых методов лечения. PI3K-путь вовлечен в регуляцию множественных клеточных функций, имеющих большое значение для клеточной выживаемости и пролиферации.

Сигналы через ген *Akt* регулируются серинтреонинкиназой mTOR. mTOR вовлечена в транскрипционную и трансляционную регуляцию белков, играющих важную роль в клеточном цикле. Сигналы через PI3K, Akt и mTOR регулируют клеточный рост, метаболизм, пролиферацию и адгезию, определяющую инвазивные возможности опухолевых клеток.

Генетические изменения компонентов в сигнальном пути PI3K–Akt–mTOR включают мутации в генах *PI3K* и *PTEN* (phosphatase and tensin homolog). Этот путь играет важную роль в клеточном ответе на гипоксию и истощение энергии, а также связан с опухолевой резистентностью по отношению к радио- и химиотерапии (ХТ). В настоящее время разработаны препараты, ингибирующие mTOR, в частности темсиролимус. Темсиролимус — производное препарата сиролимуса (рапамидин), ингибирует mTOR в PI3K–Akt-пути, контролирующем трансляцию специфической мРНК. Активация mTOR имеет множественные нисходящие эффекты, в том числе увеличение экспрессии гена *HIF $\alpha$* . Кроме того, у некоторых больных РМЖ выявляют мутации гена *PTEN*, что также приводит к активации этого пути.

При РМЖ PI3K–Akt–mTOR-путь может активироваться через ER, IGF-1 и *Her*-семейство [5–7].

Axl — тирозинкиназный рецептор, описанный как митогенный фактор совместно с его лигандом *Gas-6*. *Axl* — протоонкоген, экспрессирующийся во многих тканях и вместе с *Tuо3* и *Met* составляющий семейство TAM тирозинкиназных рецепторов, которые имеют общий лиганд *Gas-6*. Со-

вместно эти рецепторы регулируют многие процессы, включающие клеточную пролиферацию, выживание, адгезию и миграцию клеток, стабилизацию кровяного сгустка, воспалительные процессы, выброс цитокинов и фагоцитоз апоптотических клеток. *Gas-6* первоначально был идентифицирован как ген, индуцируемый в клетках при остановке клеточного роста, *Axl* — как трансформирующий ген при хронической миелоидной лейкемии и хронических миелопролиферативных заболеваниях. *Axl* присуща способность трансформировать клетки без формирования мутаций, а его повышенная экспрессия связана с плохой выживаемостью пациентов. Помимо этого, *Axl* принимает участие в регуляции ангиогенеза [8].

При РМЖ, так же как и при большинстве неоплазий, ангиогенез играет важную роль в росте опухоли и прогрессировании заболевания. В опухоли молочной железы существует гиперпродукция факторов VEGF. Выявлена прямая корреляционная связь между высоким уровнем этих факторов, неблагоприятным клиническим прогнозом и плохим ответом на лечение. Блокада данного процесса с помощью авастина — один из путей оптимизации лечения. Механизм его действия состоит в блокаде VEGF, что приводит к уменьшению проницаемости сосудистой стенки, интерстициального давления, увеличению доставки ХТ-средств в опухоль и торможению сосудодообразования. Эффект блокады VEGF проявляется в виде регрессии части существующих микрососудов опухоли уже на 12-й день. Через 6 мес после анти-VEGF-лечения в опухоли определяется значительное уменьшение плотности сосудов, однако уже через 3 нед после прекращения терапии отмечают обратное развитие сосудистой сети. Это свидетельствует о необходимости достаточно длительного применения таргетных препаратов с целью поддержания достигнутого результата [5, 6].

*Ki-67* — антиген, экспрессия которого коррелирует с пролиферацией опухолевой ткани. В многочисленных исследованиях было показано, что при РМЖ повышение экспрессии происходит в 20–50% раковых клеток. Повышенная экспрессия *Ki-67* связана с плохим прогнозом течения заболевания. В нормальной ткани молочной железы уровень экспрессии *Ki-67* очень низкий. Интересен тот факт, что *Ki-67* отсутствует в ER(+)-тканях. По данным многих исследований, высокий уровень экспрессии *Ki-67* ассоциирован с лучшим ответом на ХТ. По отношению к ГТ связи с повышенным базальным уровнем *Ki-67* не установлено [9, 10].

Мутации в генах-супрессорах *BRCA 1/2* обусловлены развитием РМЖ и рака яичников (РЯ). Ген *BRCA 2* в основном связан с семейным РМЖ

и в меньшей степени — с РЯ. Однако мутации в гене *BRCA 2* ассоциированы с пониженным риском развития РЯ по сравнению с таковым при мутациях гена *BRCA 1* [11]. Также мутации в гене *BRCA 2* могут приводить к развитию различных видов рака у мужчин, таких как рак предстательной железы, желудка, мочевого пузыря и базально-клеточная карцинома. *BRCA 1*, по-видимому, напрямую взаимодействует с белком P53, с голоферментом РНК-полимеразы, с транскрипционными факторами CREB, с двумя терминирующими белками — BAP 1 и BARD 1, ER $\alpha$  (с подавлением его функции), с промотором гена *c-MYC* (подавляющим экспрессию онкогенов) и промоторами других генов. Белки *BRCA 1/2* обнаружены также в комплексе с Rad 51 (белок, отвечающий за репарацию повреждений ДНК). При повреждении ДНК *BRCA 1* фосфорилируется ATM/ATR-киназами [1].

Один из наиболее важных механизмов репарации — использование различных ингибиторов, предотвращающих образование поврежденных ДНК-доменов. PARP 1 — poly(ADP-ribose) polymerase — белок, подавляющий накопление поврежденных ДНК путем вырезания поврежденных регионов при гомологичной репарации, где важную роль имеют белки опухолевых супрессоров *BRCA 1* и 2. Некоторыми исследователями было продемонстрировано, что значение экспрессии гена *BRCA 1* может быть связано с выбором противоопухолевого препарата. Так, некоторые таксаносодержащие препараты эффективны при лечении больных РЯ при *BRCA 1(+)*, а некоторые — при *BRCA 1(-)* [12].

Одной из наиболее неблагоприятных форм в современной клинической практике принято считать тройной негативный рак — РЭ-, РП- (РП — рецепторы прогестерона), Her-2/neu. Данный тип опухоли характеризуется неблагоприятным прогнозом независимо от уровня регионарной распространенности процесса, специфичностью метастазирования (преимущественно в легкие и головной мозг) и короткими периодами безрецидивной и общей выживаемости. При этом, несмотря на отсутствие ответа на таргетную терапию (при учете отрицательного тройного рецепторного статуса), тройной негативный рак отличается достаточно высокой чувствительностью к ХТ.

Yamamoto et al. разделили данный тип рака на 2 подтипа: истинно базальноподобный и небазальноподобный. Базально-клеточные формы характеризуются наличием нескольких иммуногистохимических параметров, таких как РЭ-, РП-, Her-2/neu-, EGFR и СК 5/6. Именно эти опухоли имеют агрессивное течение и в то же время высокую чувствительность к ХТ. Небазально-клеточные виды РМЖ, хотя и имеют тройной негативный ста-

тус, часто представлены редкими формами РМЖ (медулярный, аденокистозный и др.), которые характеризуются более низкой частотой ответа на проводимую ХТ, а в некоторых случаях — полным отсутствием ответа.

Остеопонтин (ОПН) — внеклеточный гликофосфопротеин, связывающийся с  $\alpha_v$ -содержащими интегринами и играющий важную роль в неопластической трансформации, озлокачествлении и миграции раковой клетки — метастазировании. С помощью антисмысловой кДНК ОПН ингибирует клеточный рост и участвует в процессах трансформации клеток опухоли. Повышенная экспрессия ОПН при первичном РМЖ связана с развитием ранних метастазов и плохим прогнозом. Взаимодействие ОПН с клеточными рецепторами может спровоцировать активацию различных сигнальных путей и привести к изменению экспрессии генов, влияющих на активность клеток, в том числе к миграции и инвазии. По этим эффектам ОПН можно различить типы клеток, например, в процессе наблюдения, как изменяется экспрессия интегринов и какие сигнальные пути могут быть активированы. По некоторым данным, в регуляции активности ОПН могут принимать участие гены-супрессоры, в частности *BRCA 1*, в основном при РМЖ [13, 14].

Сообщество ассоциированных с апоптозом генов представляет собой весьма значимую группу генов, которые служат показателями важных аспектов опухолевой прогрессии — пролиферации, злокачественности (C-Myc, Survivin), восприимчивости к ХТ (c-IAP1, FLIP, Caspase 8) и другим стрессовым воздействиям (белки теплового шока).

Группа генов, кодирующих разнообразные гомологи подобных бакуловирусных доменов (BIR) и обладающих антиапоптотической активностью, включает c-IAP1, c-IAP2, Survivin. Общая черта всех представителей семейства IAP заключается в присутствии домена BIR (Baculovirus — повтор, состоящий из ~ 70 аминокислот) в количестве 1–3 повторов.

Считается, что ингибитор апоптоза c-IAP1 работает в синергизме с c-IAP2 (BIRC2) и приводит к протеосомной деградации каспаз 3, 7 и 9. Гиперэкспрессия c-IAP наблюдается во многих опухолях молочной железы. Чаще всего повышенный уровень ингибиторов апоптоза c-IAP1, c-IAP2 и XIAP регистрируют в опухолях молочной железы, имеющих амплификацию гена *HER-2/neu*. Показано, что 32% больных с этой амплификацией полностью положительно отвечают на терапию с использованием герцептина. Резистентность опухоли во многом связывают с высокой активностью IAP [15].

Survivin (BIRC 5) является членом семейства ингибиторов апоптоза (IAP). От всех других пред-

ставителей своего семейства Survivin отличается наличием лишь одного BIR-домена в структуре. Survivin направленно ингибирует каспазы и является отрицательным регулятором запрограммированной смерти клетки. В процессе клеточного деления наибольшая концентрация Survivin наблюдается в фазе G<sub>2</sub>. Установлено, что Survivin может взаимодействовать с тубулином и участвовать в регуляции митоза. С помощью методов цветной флюоресценции была установлена локализация Survivin и его изоформ в митохондриях и комплексе Гольджи. Молекулярные механизмы регуляции Survivin по-прежнему изучены недостаточно. Известно, что он является представителем Wnt-пути, и экспрессия его повышается под действием β-катенина. Выявлено, что белок p53 дикого типа подавляет экспрессию Survivin. Продукт экспрессии гена *Survivin* в больших концентрациях присутствует во многих опухолях человека и эмбриональной ткани, но полностью отсутствует в дифференцированных клетках. Таким образом, Survivin представляется удобной мишенью для противораковой терапии [16, 17].

FLIP (CFLAR) является негативным регулятором апоптоза. Белок обладает доменом, подобным домену каспазы-8 (CASP8), благодаря чему и получил свое название — CFLAR (Casp 8 and FADD-like apoptosis regulator), или FLICE-подобный ингибирующий белок — FLIP. FLIP задействован в регуляции апоптоза путем связывания с адаптерными молекулами FADD и блокированием таким образом сигнала, запускающего каспазный каскад. Адаптерная молекула FADD формирует комплекс с прокаспазой-8, который при посредническом участии FLIP вызывает высвобождение каспазы-8 и всего последующего каспазного каскада, что в конечном итоге приводит к клеточной гибели. При РМЖ FLIP является удобной мишенью для лекарственной терапии. Полагают, что в раковых клетках фоновый уровень концентрации FLIP может быть повышенным для апоптотической профилактики раковой клетки, которая без высокой концентрации IAP может погибнуть. Так, в ряде исследований продемонстрировано, что инактивация FLIP в клетках MCF-7 РМЖ приводит к лиганд-независимому апоптозу [18, 19].

Активация каспазы-8 происходит через стадию прокаспазы-8 после сигнала, переданного от рецептора Fas через адаптер FADD [18]. Образуются агрегаты FasL — Fas — FADD — прокаспаза-8. Подобные агрегаты, в которых происходит активация каспаз, названы апоптосомами, апоптозными шаперонами или сигнальными комплексами, индуцирующими гибель клетки. Прокаспазы обладают незначительной протеолитической активностью, составляющей 1–2% ак-

тивности зрелой каспазы. Будучи в мономерной форме, прокаспазы, концентрация которых в клетке ничтожна, находятся в латентном состоянии. Предполагается, что пространственное сближение молекул прокаспаз при их агрегации приводит к образованию активных каспаз через механизм протеолитического само- и перекрестного расщепления (ауто- или транспроцессинг). В результате от прокаспазы отделяется регуляторный N-концевой домен (продомен), а оставшаяся часть молекулы разделяется на большую (~20 кДа) и малую (~10 кДа) субъединицы.

Затем происходит ассоциация большой и малой субъединиц. Два гетеродимера образуют тетрамер с 2 каталитическими участками, действующими независимо друг от друга. Таким образом, прокаспаза-8 активируется и высвобождается в цитоплазму в виде каспазы-8. Существуют другие пути активации каспазы-8 — с участием рецепторов TNFR1 и D3. На этапе активации каспаз первого эшелона жизнь клетки еще можно сохранить. Существуют регуляторы, которые блокируют или, напротив, усиливают разрушительное действие каспаз первого эшелона. К ним относят белки Bcl-2 и Bax. Каспаза-8 активирует каспазу второго эшелона (эффекторная каспаза): посредством протеолиза из прокаспазы-3 образуется каспаза-3, после чего процесс, запущенный программой смерти, оказывается необратимым. В большинстве опухолей уровень каспазы-8 является подавленным, что служит своеобразным маркерным признаком ингибирования апоптоза [20].

Белки теплового шока появляются на поверхности клеток синовиальной оболочки при бактериальных инфекциях. Большинство белков теплового шока образуется и в ответ на другие повреждающие воздействия. Возможно, именно они помогают клетке пережить стрессовые ситуации. Существует 3 основных семейства белков теплового шока: с молекулярной массой 25, 70 и 90 кДа (hsp25, hsp70 и hsp90). В нормальных клетках было обнаружено множество очень похожих между собой белков из каждого семейства. Белки теплового шока помогают переводить в раствор и вновь сворачивать денатурированные или неправильно свернутые белки.

Лучше всего изучены белки семейства hsp70. Они связываются с некоторыми другими белками, а также с аномальными белковыми комплексами и агрегатами, от которых потом освобождаются, присоединяя аденозинтрифосфат (АТФ). Эти белки помогают переводить в раствор и заново сворачивать агрегированные или неправильно свернутые белки путем нескольких циклов присоединения и гидролиза АТФ. Аномальные бел-



ки имеются в любой клетке, однако при некоторых воздействиях, например при тепловом шоке, содержание их в клетке резко возрастает, и соответственно возникает необходимость в большом количестве белков теплового шока. Оно обеспечивается активацией транскрипции определенных генов теплового шока. Hsp70 принимает участие в АТФ-зависимом разворачивании полипептидных цепей, делая неполярные участки полипептидных цепей доступными действию протеолитических ферментов. Семейство белков Hsp70 кодируется 13 основными генами, наибольший интерес из которых представляют гены *HspA1*, *HspA5* и *HspA12B*, ассоциирующиеся с повышенной выживаемостью раковых клеток [21].

*C-тус* входит в состав семейства генов, включающего, кроме самого *c-тус*, еще 3 члена: *N-тус*, *L-тус* и *S-тус*. Все *C-*, *L-*, и *N-тус* способны трансформировать фибробласты в комбинации с активированным геном *ras*. Регуляция гена *C-тус* устроена достаточно сложным образом и является результатом действия многих позитивных и негативных регуляторов, изменяющих свою активность в зависимости от физиологических условий и взаимодействующих друг с другом.

Повреждение нормального контроля экспрессии гена *C-тус* приводит к возникновению и развитию различных типов опухолей и трансформации клеток в культуре ткани. Изменения в экспрессии *C-тус* могут происходить в результате амплификации гена, встраивания вирусов или перестройки гена под влиянием хромосомных транслокаций. Амплификация гена *C-тус* показана в ряде типов рака, в том числе и в РМЖ. Усиленная экспрессия *C-тус* в опухолевых клетках может осуществляться за счет увеличения числа копий гена.

Проведенный выше анализ привел к формированию следующего ряда из 23 генов, участвующих в контроле пролиферации, апоптоза, инвазии и ангиогенеза, для изучения характеристик их экспрессии при РМЖ: *ESR1*, *Her2*, *Ki-67*, *BRCA1*, *BRCA2*, *VEGFR1*, *VEGFR2*, *VEGF121*, *PDGFR $\alpha$* , *PDGFR $\beta$* , *PI3K*, *PTEN*, *AXL*, *mTOR*, *EGFR*, *Raptor*, *Osteopontin*, *HspA5*, *FLIP*, *BIRC2*, *Casp8*, *BIRC5*, *C-тус*.

### Материалы и методы

Из свежемороженых образцов нормальной и опухолевой ткани, полученной при выполнении операции или биопсии, тотальную РНК выделяли при помощи набора Yellow Solve (Клоноген, Санкт-Петербург). Чистоту и качество выделения контролировали с помощью электрофореза в 3% агарозном геле. Качественными считали образцы РНК, демонстрирующие четкие полосы 18S и 28S РНК

без детектируемой электрофоретически примеси ДНК. Концентрацию выделенной РНК определяли спектрофотометрически при помощи NanoDrop ND-1000 UV/VIS (NanoDrop Technologies, США).

Обратную транскрипцию проводили с использованием в качестве затравки случайных гексамеров и набора ImProm-III<sup>М</sup> Reverse Transcription.

Количественное определение экспрессии генов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на приборе Step One Plus фирмы Applied Biosystems (США).

Материалом для исследования послужили образцы опухолевой ткани, полученные при выполнении кор- или трепанобиопсии, а также после проведения оперативного вмешательства у 50 больных РМЖ разных стадий (табл. 1).

**Таблица 1.** Распределение больных изучаемой группы в зависимости от стадии опухолевого процесса

Стадия	Число больных	
	абс.	%
T1N0M0	3	6
N2N0M0	17	34
T1N1M0	7	14
T2N1M0	11	22
T2N2M0	3	6
T4N2M0	9	18
Всего...	50	100

Клиническими критериями включения больных в исследование были цитологически верифицированный первичный РМЖ и размер опухоли в молочной железе  $\geq 2$  см.

Биопсию опухоли выполняли у пациенток с первичным местно-распространенным РМЖ и у больных с III клинической стадией РМЖ до начала проведения неoadъювантной ХТ. Второй биопсийный материал был получен после осуществления оперативного вмешательства. Средний возраст пациенток, вошедших в исследование, составил 49,6 года, что несколько выше общепринятого возрастного интервала наибольшей заболеваемости РМЖ в популяции. Сохранная репродуктивная функция зарегистрирована у 19 (38%) больных, ранняя (до

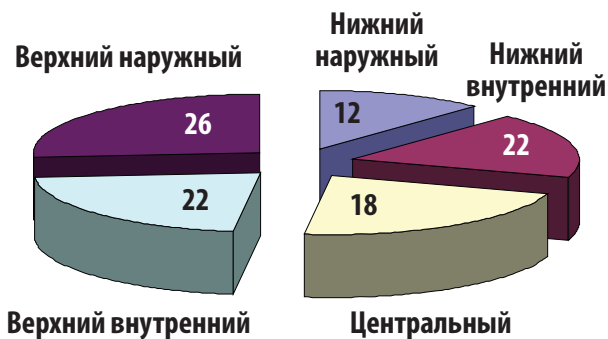


**Рис. 1.** Распределение больных (%) в зависимости от стороны поражения

5 лет) менопауза отмечена в 21 (42%) клиническом случае, у остальных 10 (20%) пациенток период менопаузы продолжался >5 лет. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли (сторона поражения) представлено на рис. 1.

В соответствии с данными рис. 1 поражение правой и левой молочной железы встречалось практически с одинаковой частотой. Случаев двустороннего синхронного поражения не зафиксировано.

Распределение пациенток в зависимости от локализации опухолей в различных квадрантах молочной железы отражено на рис. 2.



**Рис. 2.** Распределение больных (%) в зависимости от расположения опухоли в квадрантах молочной железы

Следует отметить, что расположение первичной опухоли в наружных и внутренних квадрантах имело место практически в равном числе случаев (38 и 44% соответственно), реже опухоль была локализована в центральном отделе молочной железы (18%).

Морфологическая структура опухолей была изучена у всех больных (табл. 2).

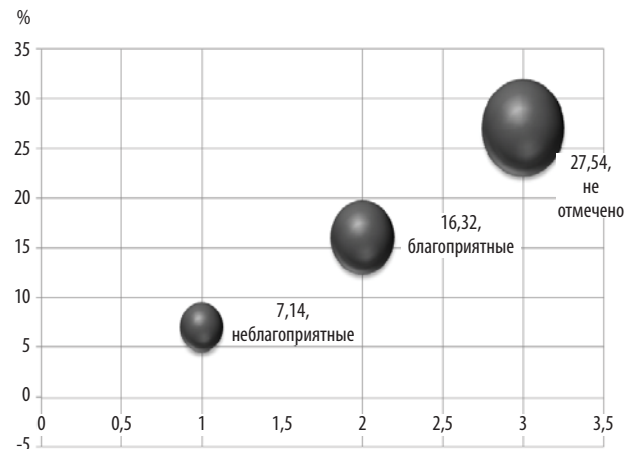
Как видно из данных, представленных в табл. 2, наиболее часто встречающимся гистологическим вариантом был инфильтративный протоковый рак — 32 (64%) клинических случая, а самой редкой формой — смешанный (протоково-дольковый) вариант новообразования — 4 (8%) наблюдения.

**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от морфологии опухолей

Морфологическое строение опухоли	Число больных	
	абс.	%
Инфильтративно-протоковый РМЖ	32	64
Инфильтративно-дольковый РМЖ	14	28
Смешанный РМЖ	4	8
Всего...	50	100

Помимо гистологической структуры, в изучаемой группе были оценены так называемые благоприятные и неблагоприятные морфологические критерии прогноза. К благоприятным прогностическим факторам относили гистиоцитоз синусов лимфатических узлов (ЛУ) и выраженность местной лимфоцитарной перифокальной инфильтрации. Параметры неблагоприятного прогноза включали наличие раковых эмболов в кровеносных и/или лимфатических сосудах, прорастание капсулы ЛУ, отсутствие псевдокапсулы опухоли.

Распределение пациенток в зависимости от исковых факторов представлено на рис. 3.



**Рис. 3.** Распределение больных в зависимости от морфологических факторов прогноза

Необходимо отметить, что наименьшей по численности была группа с наличием неблагоприятных критериев прогноза — всего 7 (14%) клинических наблюдений.

В целом по исследованию наиболее распространенной была II степень злокачественности опухолей — 32 (64%) клинических случая (табл. 3).

**Таблица 3.** Распределение больных в зависимости от степени злокачественности опухолей

Степень злокачественности опухоли	Число больных	
	абс.	%
I	9	18
II	32	64
III	9	18
Всего...	50	100

**Таблица 4.** Her-2/neu-статус опухолей в изучаемой группе

Статус Her-2/neu	Число больных	
	абс.	%
Отрицательный	43	86
Положительный	7	14
Всего...	50	100

**Таблица 5.** Распределение больных в зависимости от рецепторного статуса опухолей

Рецепторный статус	Число больных	
	абс.	%
РЭ+РП+	11	22
РЭ+РП-	9	18
РЭ-РП+	5	10
РЭ-РП-	25	50
Всего...	50	100

Встречаемость I и III степеней злокачественности была равнозначной — по 9 (18%) случаев соответственно.

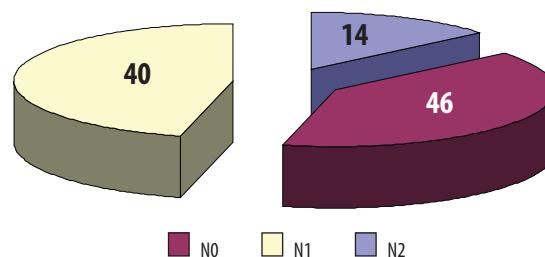
Исследование статуса рецепторов к стероидным гормонам в опухоли, а также критерия *Her-2/neu* отражено в табл. 4 и 5.

В изучаемой группе пациенток гиперэкспрессия или амплификация *Her-2/neu* в опухолевой ткани зарегистрирована в 7 (14%) наблюдениях (см. табл. 4).

Таким образом, преобладали рецепторонегативные по обоим типам рецепторов опухоли, составившие 50–25% клинических случаев. Вторыми по

частоте являлись как РЭ+, так и РП+ новообразования — 11 (22%) наблюдений. Остальные варианты встречались реже.

Еще один важный прогностический фактор — число метастатически измененных регионарных ЛУ. Распределение больных в зависимости от данного параметра характеризует рис. 4.



**Рис. 4.** Распределение больных (%) в зависимости от степени поражения регионарных ЛУ

Отсутствие локорегионарного распространения отмечено в 23 (46%) клинических наблюдениях. У 40% пациенток зарегистрировано поражение 1–2 регионарных ЛУ. У остальных больных метастазы были выявлены более чем в 4 ЛУ. В 2 наблюдениях число метастазов в регионарной клетчатке превышало 10.

В случае наличия местно-распространенного РМЖ или при планировании выполнения органосохраняющей операции программа комплексной терапии включала неоадьювантный этап.

У 10 (20%) пациенток, помимо антрациклинсодержащих комбинаций, использовали паклитаксел. В 40 (80%) клинических случаях больным проводили 4 цикла ХТ в стандартном режиме CAF (циклофосфан, адриабластин, 5-фторурацил).

Введения осуществляли одновременно с интервалом между курсами 21 день. Паклитаксел вводили из расчета 175 мг/м<sup>2</sup> (табл. 6).

**Таблица 6.** Виды предоперационного лечения

Схема лечения	Число больных	
	абс.	%
CAF — 2 цикла + паклитаксел	10	20
CAF — 4 цикла	40	80
Всего...	50	100

В настоящем исследовании у 6 больных, получивших комбинацию CAF с паклитакселом, отмечены выраженные дегенеративно-дистрофические изменения в ткани опухоли. В остальных 34 случа-

Таблица 7. Распределение больных в зависимости от типа операции

Вид операции	Число больных	
	абс.	%
Радикальная мастэктомия	41	82
Радикальная резекция	9	18
Всего...	50	100

ях степень терапевтического патоморфоза трактовалась как умеренно либо слабо выраженная.

Все пациентки исследуемой группы получили хирургическое лечение в различном объеме (табл. 7).

В большинстве клинических наблюдений ( $n=41$ ; 82%) больным была выполнена радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц. У 9 (18%) пациенток благодаря осуществлению радикальной резекции удалось сохранить молочную железу.

Изменения экспрессии генов в опухоли отражали в виде отношения к соответствующей характеристике в нормальной ткани ( $\Delta\Delta\text{Ст}$ ). Изучение отклонений получаемых результатов при многократном повторении экспериментов показало, что размах значений  $\Delta\Delta\text{Ст} < 2$ . В соответствии с этими данными действительными считали изменения экспрессии в опухоли при значениях  $\Delta\Delta\text{Ст} > 2$ . На рис. 5 представлены результаты исследования экспрессии указанных выше генов.

Как видно из диаграммы, представленной на рис. 5, в данном образце опухоли РМЖ существенно активирован ген *Her-2/neu* (см. рис. 5а), что указывает на целесообразность использования при проведении ХТ герцептина. Активация гена РЭ (*ESR 1*, см. рис. 5б) свидетельствует о необходимости применения тамоксифена или ингибиторов ароматазы. В то же время гены, связанные со стимуляцией опухолью ангиогенеза (*VEGFR 1*, *VEGFR 2*, *VEGF 121*, *PDGFR $\alpha$* , *PDGFR $\beta$* ), в этой опухоли не активированы (см. рис. 5а). Следовательно, назначение данной пациентке антиангиогенной ХТ не является необходимым.

Активная экспрессия гена *PTEN* свидетельствует о противодействии активации сигнального пути *PI3K–Akt–mTOR*, которая может стимулироваться высокой экспрессией гена *Her-2/neu*. В связи с тем что ген каспазы-8 (*CSP 8*, см. рис. 5в) не активирован, апоптоза по данному пути не происходит. Возможно, это обусловлено умеренной активацией антиапоптотических генов *BIRC 2* и *BIRC 5* (см. рис. 5в). Повышенная экспрессия гена ОПН (*Ostp*, см. рис. 5в) может свидетельствовать об активной про-

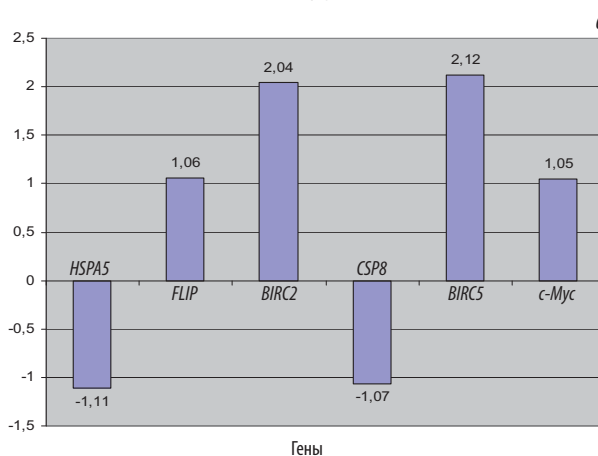
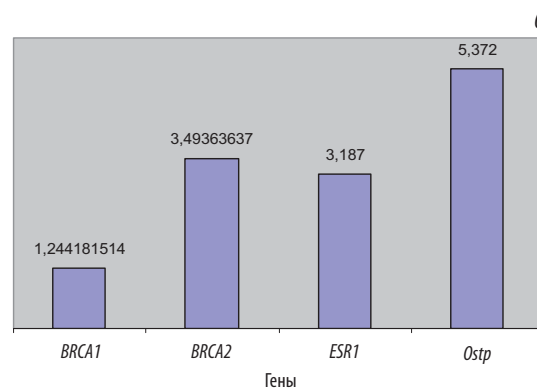
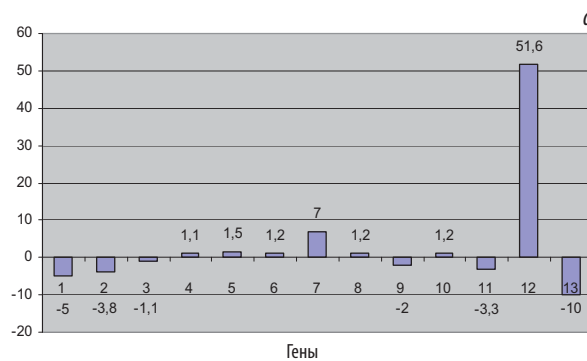
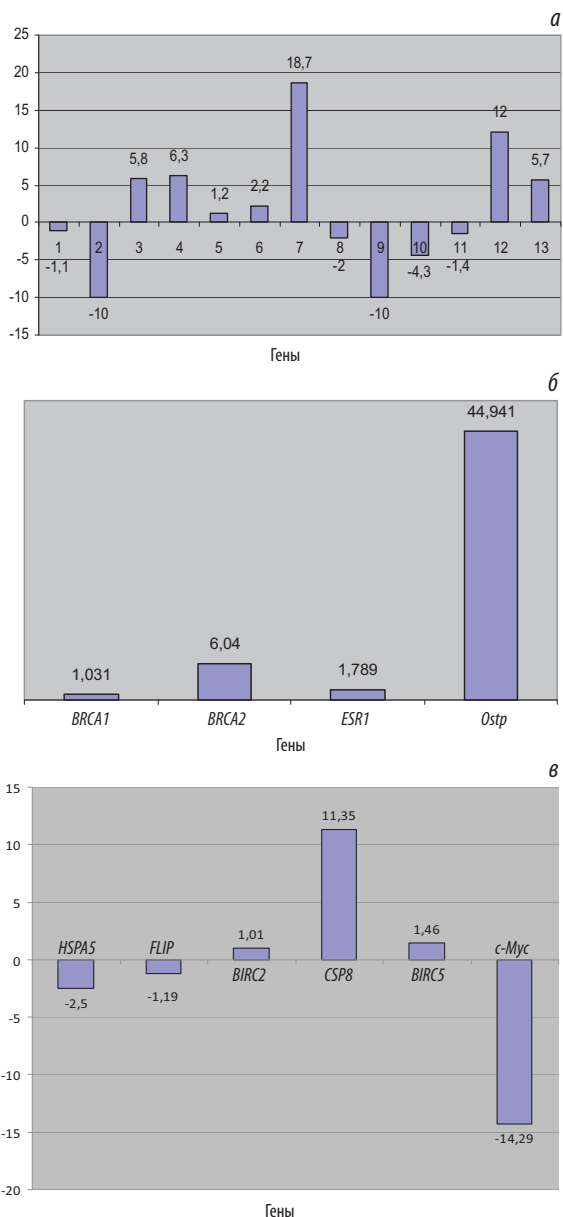


Рис. 5. Уровни экспрессии генов в образце опухоли РМЖ относительно экспрессии в нормальной ткани молочной железы. По оси абсцисс даны гены: а — 1 — *VEGFR 1*; 2 — *VEGFR 2*; 3 — *VEGF 121*; 4 — *PDGFR $\alpha$* ; 5 — *PDGFR $\beta$* ; 6 — *PI3K*; 7 — *PTEN*; 8 — *Axl*; 9 — *mTOR*; 10 — *EGFR*; 11 — *Panmap*; 12 — *Her-2/neu*; 13 — *Ki-67*; б — *BRCA 1*, *BRCA 2*, *ESR 1*, *Ostp*; в — *HSPA 5*, *FLIP*, *BIRC 2*, *CSP 8*, *BIRC 5*, *c-Myc*. По оси ординат представлено отношение уровней экспрессии указанных генов в опухоли и нормальной ткани. Отрицательные значения приведены для наглядности и отражают меньшие значения экспрессии в опухоли по сравнению с таковыми в нормальной ткани

лиферации раковых клеток и опасности метастазирования клеток опухоли.

На рис. 6 продемонстрированы результаты исследования экспрессии указанных выше генов для образца опухолевой ткани другой больной РМЖ.



**Рис. 6.** Уровни экспрессии генов в образце опухоли РМЖ относительно экспрессии в нормальной ткани молочной железы. По оси абсцисс даны гены: а — 1 — VEGFR 1; 2 — VEGFR 2; 3 — VEGF 121; 4 — PDGFR $\alpha$ ; 5 — PDGFR $\beta$ ; 6 — PI3K; 7 — PTEN; 8 — Axl; 9 — mTOR; 10 — EGFR; 11 — PanTop; 12 — Her-2/neu; 13 — Ki-67; б — BRCA 1; BRCA 2; ESR 1, Ostp; в — HSPA 5, FLIP, BIRC 2, CSP 8, BIRC 5, c-Мус. По оси ординат представлено отношение уровней экспрессии указанных генов в опухоли и нормальной ткани. Отрицательные значения приведены для наглядности и отражают меньшие значения экспрессии в опухоли по сравнению с таковыми в нормальной ткани

Как показано на рис. 6, в другом образце опухоли РМЖ также существенно активирован ген *Her-2/neu* (см. рис. 6а), что указывает на целесообразность использования при ХТ герцептина. Однако отсутствует активация гена РЭ (*ESR 1*, см. рис. 6б), и проведения антиэстрогеновой терапии в данном случае не требуется. В то же время отмечена активация 2 генов, связанных со стимуляцией ангиогенеза — *VEGF 121* и *PDGFR $\alpha$*  (см. рис. 6а). Следовательно, данной больной показана антиангиогенная терапия.

Активная экспрессия гена *PTEN*, так же как и в первом из описанных случаев, свидетельствует о противодействии активации сигнального пути PI3K—Akt—mTOR, которая может стимулироваться высокой экспрессией гена *Her2/neu*. В данном случае наблюдается активация гена каспазы-8 (*CSP 8*, см. рис. 6в), что указывает на наличие апоптотических процессов в опухоли. Это явление сопровождается отсутствием активации антиапоптотических генов (*HSPA 5*, *FLIP*, *BIRC 2* и *BIRC 5*, см. рис. 6в). Высокая экспрессия гена ОПН (*Ostp*, см. рис. 6б) может свидетельствовать об активной пролиферации раковых клеток и высоком потенциале метастазирования. В отличие от предыдущего образца в данном случае активирован ген *Ki-67* (см. рис. 6а), что может служить показателем хорошего ответа на ХТ.

### Заключение

В результате проведенного и представленного выше анализа следует, что наибольшей информативностью с точки зрения оптимизации режима лекарственной терапии, выбора ХТ, а также предсказания возможного варианта течения опухолевого процесса обладает основное число генов, выбранных для экспериментального исследования.

Однако для практического использования с целью ускорения, удешевления анализа и упрощения трактовки практикующими врачами целесообразно ограничить панель для анализа экспрессии при РМЖ генами *VEGFR 1*, *VEGFR 2*, *VEGF 121*, *PDGFR $\alpha$* , *mTOR*, *Her-2/neu*, *Ki-67*, *BRCA 1*, *ESR 1*, *Ostp*, *BIRC 2* и *BIRC 5*. Эти 12 генов несут основную информацию, необходимую для выбора и прогноза ХТ-лечения и служат прогностическими маркерами ответа на терапию за счет указания на потенциальные мишени терапевтического воздействия.

#### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Pankaj T., Dejan M., Fumitake K. et al. Classical and novel prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. *Clin Med Insights Oncol* — 2010;15–34.
2. Jensen E.V., Jordan V.C. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res* 2003;9:1980.
3. Margeli M., Cirauqui B., Castella E. et al. The prognostic value of BRCA1 mRNA expression levels following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PLoS One* 2010;9499.
4. Anders C.K., Carey L.A. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2009;2:73–81.
5. Schlotter C.M., Vogt U., Allgayer H. et al. Molecular targeted therapies for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res* 2008;10:211.
6. Hobday T.J., Perez E.A. Molecularly targeted therapies for breast cancer. *Cancer Control* 2005;12(2):73–81.
7. Chu D., Lu J. Novel therapies in breast cancer: what is new from ASCO 2008. *J Hematol Oncol* 2008.
8. Gustafsson A., Martuszewska D., Johansson M. et al. Differential expression of Axl and Gas6 in renal cell carcinoma reflecting tumor advancement and survival. *Clin Cancer Res* 2009;15:4742–9.
9. Taneja P., Maglic D., Kai F. et al. Classical and novel prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. *Clinical Medicine Insights. Oncology* 2010;4:15–34.
10. Urruticoechea A., Smith I.E., Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7212–20.
11. Zakhartseva L.M., Gorovenko N.G., Podolskaya S.V. et al. Breast cancer immunohistochemical features in young women with BRCA 1/2 mutations. *Exp Oncol* 2009;31:174–8.
12. Stebbing J., Ellis P., Tutt A. PARP inhibitors in BRCA1-/BRCA2-associated and triple-negative breast cancers. *Future Oncol* 2010;485–6.
13. Rodrigues L.R., Teixeira J.A., Schmitt F.L. et al. The role of osteopontin in tumor progression and metastasis in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007;1087–97.
14. Shevde L.A., Das S., Clark D.W., Samant R.S. Osteopontin: an effector and an effect of tumor metastasis. *Curr Mol Med* 2010;71–81.
15. McManus D.C., Lefebvre C.A., Cherton-Horvat G. et al. Loss of XIAP protein expression by RNAi and antisense approaches sensitizes cancer cells to functionally diverse chemotherapeutics. *Oncogene* 2004;23:8105–17.
16. Fandy T.E., Shankar S., Srivastava R.K. Smac/DIABLO enhances the therapeutic potential of chemotherapeutic drugs and irradiation, and sensitizes TRAIL-resistant breast cancer cells. *Mol Cancer* 2008;7:60–9.
17. Hunter A.M., LaCasse E.C., Korneluk R.G. The inhibitors of apoptosis (IAPs) as cancer targets. *Apoptosis* 2007;12:1543–68.
18. Day T.W., Huang S., Safa A.R. c-FLIP knockdown induces ligand-independent DR5-, FADD-, caspase-8-, and caspase-9-dependent apoptosis in breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2008;76(12):1694–704.
19. Day T.W., Sinn A.L. c-FLIP gene silencing eliminates tumor cells in breast cancer xenografts without affecting stromal cells. *Anticancer Res* 2009;29(10):3883–6.
20. De Ligio J.T., Velkova A., Zorio D.A. et al. Can the status of the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene 1 product (BRCA 1) predict response to taxane-based cancer therapy? *Anticancer Agents Med Chem* 2009;543–9.
21. Song L., Xu Z., Zhang C. et al. Up-regulation of the HSP72 by Foxa1 in MCF-7 human breast cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;386(1):30–4.
22. Foster F.M., Owens T.W., Taniaris-Hughes J. et al. Targeting inhibitor of apoptosis proteins in combination with ErbB antagonists in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009;11(3):1–13.
23. Palmieri C., Cheng G.J., Saji S. et al. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2002;9:1–13.
24. Sommer S., Fuqua S.A. Estrogen receptor and breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2001;11:339–52.
25. Tanaka K., Iwamoto S., Gon G. et al. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clin Cancer Res* 2000;6:127–34.

## Роль мутации генов *BRCA 1* и *BRCA 2* в возникновении рака молочной железы у мужчин

А.В. Быкова, И.К. Воротников, Я.В. Вишневецкая, Д.А. Денчик, Л.Н. Любченко

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

Контакты: Людмила Николаевна Любченко [clingen@mail.ru](mailto:clingen@mail.ru)

В последнее время особое внимание уделяют механизмам канцерогенеза при РМЖ, в том числе и у мужчин. В статье описаны основные факторы риска развития РМЖ у пациентов мужского пола, освещена роль мутации генов *BRCA 1* и *BRCA 2* в возникновении данной патологии. Представлены наиболее значимые исследования, проводящиеся в этой области, и их результаты.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мужчины, гены *BRCA 1* и *BRCA 2*, мутации

### Role of *BRCA 1* и *BRCA 2* gene mutations in the occurrence of male breast cancer

A.V. Bykova, I.K. Vorotnikov, Ya.V. Vishnevskaya, D.A. Denchik, L.N. Lyubchenko

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

Particular emphasis has been recently placed on the mechanisms of carcinogenesis in breast cancer (BC), including those in male BC. The paper describes the major risk factors for BC in male patients and covers the role of *BRCA1* and *BRCA2* gene mutations in the occurrence of this pathology. The most important studies conducted in this area and their results are presented.

**Key words:** breast cancer, males, *BRCA1* and *BRCA/2* genes, mutations

Рак молочной железы (РМЖ) во всем мире лидирует среди онкологической патологии наружных локализаций и занимает 3-е место среди всех злокачественных новообразований, уступая лишь раку легких и раку желудка. У мужчин РМЖ встречается в 100 раз реже, чем у женщин. По оценкам Американского ракового общества, ежегодно в США диагностируют около 2000 случаев данной патологии у мужчин, и приблизительно 450 пациентов умирают от этого заболевания. В Великобритании диагноз РМЖ в год устанавливают примерно 250 жителям мужского пола [1]. По данным Берлинского университета Роберта Коха, в Германии ежегодно регистрируют 400 случаев заболеваемости РМЖ у мужчин. В 2008 г. в России из 52 469 новых случаев РМЖ примерно 500 заболеваний было выявлено у мужчин [2]. Мужчины заболевают в среднем на 10 лет позже женщин, приблизительно в VI–VII декадах жизни, хотя данная патология может встречаться и в возрасте от 9 до 90 лет и более. Средний возраст заболевших составляет 55,8 года, что на 5 лет выше аналогичного показателя у женщин. У 15–30% больных подобное заболевание наблюдалось у близких родственников. Приблизительно в 20% случаев РМЖ у мужчин при первичном обращении не диагностируется. Также обращает на себя внимание тот факт, что у 46,8% пациентов при первичном обращении имеется значительное местное распространение процесса [3].

В последнее время особое внимание уделяют механизмам канцерогенеза при РМЖ, в том числе и у

мужчин. С позиции современных представлений злокачественные новообразования могут быть наследственными и ненаследственными, т. е. спорадическими. Спорадический (ненаследуемый) рак выявляют в 70–80% случаев, и приблизительно у 5–10% общего числа заболевших отмечают наличие поломки генного аппарата, а именно — наследуемые мутации в генах *BRCA 1* или *BRCA 2*, которые передаются из поколения в поколение. В 15–20% наблюдений семейный рак не связан с нарушениями в геноме [4]. Согласно классической модели наследования рака, предложенной А. Knudson в 1971 г., в основе происхождения злокачественных опухолей лежат повреждения генетического аппарата половой или соматической клетки, приводящие к развитию мутаций. Возникшие изменения делают клетку чрезвычайно чувствительной к воздействию внешних канцерогенов, что в конечном итоге запускает процесс малигнизации. Возможными генетическими причинами, лежащими в основе формирования клинической картины заболевания, являются множественный аллелизм и наличие генов модификаторов, кроме того, оказывать влияние на степень экспрессии генов могут также особенности функционального состояния организма, сложившегося в онтогенезе. Возраст и наличие мутаций генов у ближайших родственников — одни из главных факторов риска развития РМЖ.

Первый ген, связанный с РМЖ, — *BRCA 1* — был идентифицирован Y. Miki et al. в 1994 г. с помощью осуществления позиционного клонирования на длин-

ном плече 17-й хромосомы. Год спустя второй ген, связанный с РМЖ, — *BRCA 2* — был картирован и выделен S. Tavtigian et al. на хромосоме 13q. Гены *BRCA 1* и *2* являются супрессорными генами, характеризующимися аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью в пределах одной семьи. Молекулярные исследования генов *BRCA 1* и *2*, проведенные в последние годы, продемонстрировали огромный спектр мутаций этих генов. Международная база данных (Breast Cancer Information Core — BIC) содержит свыше 800 различных вариантов мутаций генов *BRCA 1* и *2*. Большинство этих мутаций относят к делеторным, в результате воздействия которых структурные перестройки изменяют функциональность белкового продукта, что в свою очередь снижает способность клетки к репарации ДНК. Значительная часть мутаций генов *BRCA 1* (34%) и *BRCA 2* (38%) являются миссенс-мутациями, представляющими изменения кодирующей последовательности, которые приводят к замене одного функционального кодона на другой [5]. В настоящее время основную часть исследований в этой области проводят при РМЖ у женщин, тогда как возникающие генетические изменения присущи и мужчинам.

У мужчин с мутацией гена *BRCA 2* риск развития РМЖ на протяжении жизни составляет 6%, что в 150–200 раз выше, чем в обычной популяции. По сравнению с мужчинами у женщин с наличием мутации гена *BRCA 1* риск возникновения РМЖ на протяжении жизни составляет 50–80%, вероятность развития рака во второй молочной железе — 40–60%, рака яичников (РЯ) — 15–45%. У женщин с мутацией гена *BRCA 2* риск возникновения РМЖ в течение жизни составляет 50–85%, РЯ — 10–20%.

В исследованиях, проведенных в семьях с наследуемым РМЖ у мужчин, мутации гена *BRCA 2* были обнаружены в 76%, *BRCA 1* — в 16% случаев [6]. Ученые утверждают, что пациенты мужского пола, чьи матери, сестры или дочери получили положительные результаты теста на генетическую предрасположенность к развитию рака, также находятся в группе риска развития онкологических заболеваний. Однако данные опроса, проведенного исследователями, занимающимися вопросами рака в Великобритании, показали, что мужской пол не обращает должного внимания на проблему мутации генов, выявленной у близких родственников женского пола, с точки зрения угрозы их собственному здоровью [1].

По данным различных зарубежных источников литературы, частота мутаций генов *BRCA 1* и *2* значительно различается. L.S. Friedman et al. [7] идентифицировали только 2 мутации гена *BRCA 2* в исследовании 54 случаев РМЖ у мужчин, проведенном в Северной Калифорнии. Thorlacius et al. [8] обнаружили мутацию *BRCA 2* в 40% случаев РМЖ, диагностированных в Исландии в течение 40 последних лет. Мутации гена *BRCA 1* в данных исследованиях не обнаружено. Оценки частоты носительства мутаций гена *BRCA 1* не превышали 11%, тогда как высокие показатели наследственно обусловленного РМЖ у муж-

чин были характерны для закрытых популяций с «эффектом родоначальника» [6]. Однако в исследовании, проведенном T.S. Frank et al. [9], наличие мутации гена *BRCA 1* было установлено в 11%, а *BRCA 2* — в 18% наблюдений.

M.S. Brose et al. [10] рассчитали, что кумулятивный возраст-зависимый риск развития РМЖ у мужчин — носителей *BRCA*-мутаций составляет 5,8% по сравнению с 0,1% в общей популяции.

В исследованиях, проведенных в Италии за последние годы, среди мужского населения больных РМЖ по отношению к основной популяции показано, что мутации генов *BRCA 1* и *2* могут возникать вне зависимости от семейной предрасположенности. В работах Basham et al. [8] и L. Ottini et al. [11] отмечено, что частота встречаемости мутаций гена *BRCA 1* колеблется от 0 до 16%, *BRCA 2* — от 8 до 14%. В отечественной литературе этот вопрос освещен недостаточно подробно, а исследований, посвященных генетической предрасположенности, практически не проводили. Работы, связанные с клинико-генотипическими корреляциями *BRCA*-ассоциированного РМЖ у мужчин, единичны и малочисленны.

Алгоритм диагностических мероприятий при РМЖ у мужчин включает первичный осмотр железы и регионарных зон, проведение маммографического и ультразвукового исследований, выполнение биопсии опухоли в целях осуществления цитологического и гистологического исследования материала, а также определение уровня рецепторов стероидных гормонов, степени пролиферативной активности опухоли и выявления Her-2/neu-рецепторов. Клинически значимые уровни рецепторов эстрогенов в опухоли присутствуют приблизительно у 75%, рецепторов прогестерона — у 43% пациентов [3].

Основными факторами риска развития данной патологии у мужчин являются наследственный «опухольный» анамнез (наличие злокачественной опухоли у прямых родственников I и II поколения), предшествующая ионизирующая радиация (лучевая терапия, проведенная по поводу ходжкинских лимфом или других заболеваний грудной стенки и средостения). Ежедневное употребление алкоголя в дозе > 50 мл приводит к повышению риска развития РМЖ в 1,4–1,7 раза, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза [12]. К потенциальным факторам риска относят также ожирение, гипотиреоз, заболевания печени, сахарный диабет и ишемическую болезнь сердца.

Гинекомастия (усиленное развитие и рост молочных желез у мужчин) является распространенным заболеванием среди подростков и по своим клинико-морфологическим особенностям занимает промежуточное место между физиологическим состоянием и пролиферативными процессами. У мужчин в возрасте старше 40 лет наблюдается как бы вторая волна нарастания частоты развития гинекомастии с достижением максимального ее уровня в 5-м десятилетии жизни. Примерно в 30–70% случаев РМЖ у мужчин развивается на фоне гинекомастии, в частности при ее



узловой форме. Частота развития рака на фоне пролиферативных форм гинекомастии зависит от длительности заболевания и периода наблюдения за больным. Риск перехода узловой формы в рак колеблется от 9,3 до 12,2% [2].

Первым проявлением РМЖ у мужчин является наличие опухолевого образования в железе. Ввиду небольших размеров и объема паренхимы железы, а также близости расположения к кожным покровам у 1/3 больных наблюдается фиксация кожи над опухолью (симптомы умбиликации, «площадки», «лимонной корочки» и др.), и примерно у такой же доли пациентов на момент выявления заболевания определяется изъязвление кожи над опухолью. Чаще всего опухоль локализуется в центральных отделах железы, поэтому примерно у половины больных на момент обращения отмечают симптом втяжения соска. Фиксация опухоли к большой грудной мышце встречается редко. На момент первичного обращения большинство пациентов имеют метастатическое поражение лимфатических узлов [12].

Принципы лечения РМЖ у мужчин в основном аналогичны таковым у больных женского пола. На неоадьювантном этапе возможно проведение как лекарственного, так и лучевого лечения. В большинстве случаев применяют антрациклинсодержащие схемы препаратов, иногда в сочетании с проведением гормональной (при рецепторположительной опухоли) или лучевой терапии по методикам укрупненного фракционирования. На начальных стадиях заболевания основным методом лечения является хирургический — выполнение радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц. Использование адьювантной лучевой терапии показано при больших размерах первичной опухоли. У мужчин практически всегда имеет место центральная локализация опухоли, т. е. облучение регионарных зон про-

водят преимущественно при медиальной и центральной локализации образования, мультицентричности роста, наличии большого числа пораженных лимфатических узлов, удаленных в ходе операции. Данный вид лечения направлен на снижение числа местных рецидивов опухоли и уменьшение частоты возникновения метастазов в регионарных зонах. В качестве адьювантного лекарственного лечения применяют схемы полихимиотерапии, включающие антрациклины и таксаны. При положительных уровнях рецепторов стероидных гормонов назначают эндокринотерапию антиэстрогенами.

На сегодняшний день основным препаратом, применяемым при РМЖ у мужчин, является тамоксифен. Препаратами 2-й линии гормонотерапии для пациентов мужского пола служат ингибиторы ароматазы [3, 4]. Необходимо также отметить особую сложность лечения диссеминированных форм РМЖ у мужчин. Основными лечебными мероприятиями в таких случаях остаются химио-эндокринотерапия и лучевая терапия на очаги поражения. По данным отечественной и зарубежной литературы последних десятилетий, показатели 10-летней выживаемости при I–IIa стадии РМЖ составляют 91,5%, при IIb — 72,5%, при III — 44,2%, а при IV стадии заболевания не превышают 3,2% [3].

На основании изложенных выше данных, касающихся РМЖ у мужчин, можно сделать заключение, что в России эта проблема остается не до конца изученной и представляет чрезвычайный интерес для проведения анализа с генетических позиций. Исследование мутаций и оценка их взаимосвязи с клиническими проявлениями заболевания у мужчин создадут основу для создания дифференциальной диагностики предрасположенности к развитию и прогнозирования данной патологии, а также для разработки методов ее профилактики.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Basham V., Lipscombe J., Word J. et al. BRCA 1 and BRCA 2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4:1–5.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2010;2(Прил 1):55–6.
3. Летагин В.П. Опухоли молочных желез у мужчин. *Маммология* 2006;(2):13–20.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006.
5. Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др. Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы. *Молекул мед* 2007;(1):8–9.
6. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.
7. Friedman L.S., Gayther S.A., Kurosaki T. et al. Mutation analysis of BRCA 1 and BRCA 2 in a male breast cancer population. *Am J Human Genet* 1997;60(2):313–9.
8. Mohamad H., Apffelstaedt J. Counseling for male BRCA mutation carriers — a review. *Science Direct* 2008;1–10.
9. Frank T.S., Deffenbaugh A.M., Reid J.E. et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA 1 and BRCA 2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1480–90.
10. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for BRCA 1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J National Cancer Inst* 2002;94(18):1365–72.
11. Ottini L., Masala G., D'Amico C. et al. BRCA 1 and BRCA 2 mutation status and tumor characteristics in mail breast cancer: a population-based study in Italy. *Cancer Res* 2003;63(2):342–7.
12. Клиническая маммология (практическое руководство). Под ред. М.И. Давыдова и В.П. Летагина. М.: АБВ-пресс, 2010; с. 110–1.

## «Социально-психологический портрет» больных раком молочной железы и проблема их психологической реабилитации

И.В. Сухотерин, Н.В. Павлова  
ОГУЗ Белгородский онкологический диспансер

**Контакты:** Игорь Владимирович Сухотерин igorsukhoterin1@rambler.ru

Показаны результаты социального опроса 400 больных раком молочной железы, находящихся на лечении в Белгородском онкологическом диспансере. Установлено, что 50–60% этих пациенток не могут самостоятельно справиться с психологической нагрузкой, им необходима помощь специалистов-психологов на всех этапах лечения и наблюдения. В связи с особой медико-социальной значимостью данной проблемы требуется разработка эффективных программ психологической реабилитации и социальной адаптации.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, психологическая нагрузка, психологическая реабилитация, социальная адаптация

### «Social-psychological picture» of patients with breast cancer and the problem of their psychological rehabilitation

I.V. Sukhoterin, N.V. Pavlova  
Belgorod Oncological Dispensary

The results of social inquiry of 400 patients with breast cancer being on treatment in Belgorod Oncological Dispensary are shown. It is noted that 50–60% of this women can not inquire themselves with psychological burden, they are in need of help of psychologists on all stages of treatment and observation. In connection with particular medical and social meaning of this problem the elaboration of effective programs of the psychological rehabilitation and social adaptation will be necessary.

**Key words:** breast cancer, psychological burden, psychological rehabilitation, social adaptation

#### Введение

За последнее время в лечении рака молочной железы (РМЖ) были достигнуты значительные успехи. С появлением новых эффективных химиопрепаратов, в том числе таргетных, современных схем гормональной, лучевой терапии, а также с повышением ранней выявляемости опухоли число радикально излеченных больных и пациенток, болезнь у которых была переведена в длительно текущую, хроническую стадию, значительно возросло. В связи с этим вопрос реабилитации и социальной адаптации данной группы больных приобретает еще большую актуальность [1]. Тем не менее с течением времени наблюдается увеличение диспропорции между продолжающимися совершенствоваться методами специализированного лечения и отсутствием новых эффективных всеобъемлющих программ реабилитации. Что же такое реабилитация? Реабилитация — это система медицинских, профессиональных, педагогических, психологических, правовых, социальных и иных мероприятий государства и общества в целом, направленных на создание условий

и оптимизацию процессов сохранения или восстановления здоровья, трудоспособности, личностного и социального статуса больных и инвалидов в целях наиболее раннего и максимально эффективно-го возвращения их в обычные условия жизни вместе и наравне со здоровыми членами общества.

Так, если физическая реабилитация (лечение постмастэктомиического синдрома, выполнение реконструктивных пластических операций) имеет хотя бы какое-то развитие в практике отечественных онкологов, то проблеме психоэмоциональной реабилитации и социальной адаптации уделяется крайне мало внимания [2]. Ряд проведенных специалистами в области психоонкологии исследований свидетельствует о высокой частоте возникновения тревожно-депрессивного, ипохондрического, невротического и других психопатологических синдромов у пациенток в процессе и после лечения РМЖ [3–5]. Заболевание, вызванное развитием злокачественной опухоли, является одним из наиболее мощных стрессов и рассматривается не только как угроза физической смерти, но и как эмоци-

ональная катастрофа [6]. Таким образом, психологические факторы занимают важное место в плане проведения реабилитационных мероприятий. Главное направление работы — сохранение социального статуса больных, возвращение их к активной жизни через воссоздание психологической целостности.

### Материалы и методы

С целью составления «социально-психологического портрета» больных РМЖ в Белгородском онкологическом диспансере были проанализированы данные социологического опроса 400 пациенток, получающих комплексное лечение или находящихся под наблюдением после него.

### Результаты и обсуждение

Возраст больных варьировал от 27 до 78 лет. Распределение пациенток в зависимости от возраста представлено на рис. 1. Средний возраст в исследуемой группе составил  $52,46 \pm 7,34$  года.

Как видно из представленного материала, большинство ( $n=303$ ; 75,75 %) женщин были в возрасте до 60 лет.

196 пациенток не имели группы инвалидности, 204 — находились на инвалидности, из них I группа была у 12 (3 %), II — у 144 (36 %) и III — у 48 (12 %) больных из общего числа опрошенных. При этом средний возраст у пациенток, имеющих группу инвалидности, составил  $56,18 \pm 3,47$ , а в группе без наличия последней —  $50,23 \pm 3,78$  года, разница между возрастными категориями в этих группах статистически достоверна ( $p < 0,01$ ).

Все женщины исследуемой группы были достаточно образованны, высшее образование получили 96 (24 %), незаконченное высшее — 16 (4 %) пациенток, однако основную массу составили больные со средним образованием ( $n=284$ ), из них со сред-

неспециальным — 168 (42 %), средним — 92 (23 %), незаконченным средним — 24 (8 %) и без образования — только 8 (2 %) пациенток.

В зависимости от социального положения больные распределились следующим образом: большую часть составляли пенсионеры ( $n=148$ ; 37 %), далее шли служащие ( $n=120$ ; 30 %), рабочие ( $n=68$ ; 17 %) и безработные пациентки и домохозяйки ( $n=32$ ; 8 %). Большинство ( $n=212$ ; 53 %) опрошенных нами женщин не работали, 188 (47 %) — были заняты в трудовой сфере общества, из них полный рабочий день имели 156 (39 %), неполную рабочую неделю — 20 (5 %) и неполный рабочий день — 12 (4 %) пациенток. В условиях вредного производства трудились 112 (28 %) больных.

Основная масса женщин ( $n=360$ ; 90 %) были недовольны получаемыми доходами в расчете на члена семьи. У 136 пациенток приходился следующий доход на члена семьи:  $\leq 750$  руб. — 48 (12 %), 751–1000 — 8 (2 %), 1001–1500 — 40 (10 %), 1501–2250 — 40 (10 %) больных. Средним уровнем достатка обладали 220 женщин, из них 132 (33 %) имели доход 2251–3000 и 88 (22 %) — 3001–4500 руб. на 1 члена семьи. Хорошо обеспеченными считали себя только 44 (11 %) пациентки, ежемесячный доход на каждого члена семьи у которых превышал 4500 руб.

Среди опрошенных женщин 232 (58 %) состояли в браке, 80 (20 %) — вдовы, 56 (14 %) — разведенные и 32 (8 %) — незамужние.

С супругом проживали 116 (29 %) пациенток, с супругом и детьми — 96 (24 %), только с детьми — 84 (21 %), с внуками и их семьями — 40 (10 %), в одиночестве — 56 (14 %). При этом свои отношения с родственниками как полное взаимопонимание оценивали 248 (62 %) женщин, отсутствие взаимопонимания — 24 (6 %) и не всегда находили взаимопонимание с родными — 128 (32 %) пациенток. Психологический климат в семье и возникающие конфликтные ситуации опрошенные нами женщины оценили следующим образом: бесконфликтное проживание отмечали 244 (61 %) больные, конфликты 1 раз в неделю — 24 (6 %), 1 раз в месяц — 28 (7 %), 1 раз в полугодие — 72 (18 %) и очень редко — 32 (8 %). В то же время конфликтными людьми себя считали 36 (9 %) пациенток, а неконфликтными, находящимися в духовной гармонии с окружающими их родственниками, — 364 (91 %). При этом отношение родственников к себе больные оценивали следующим образом: считали, что их любят, 44 (11 %) опрошенных, что к ним относятся с пониманием — 292 (73 %), недостаточно уделяют внимание — 24 (6 %), терпят или считают обузой — 16 (4 %), не определились — 24 (6 %) женщины.

На вопрос «раздражают ли вас родственники?» «да» ответили 20 (5 %) пациенток, «редко или ино-

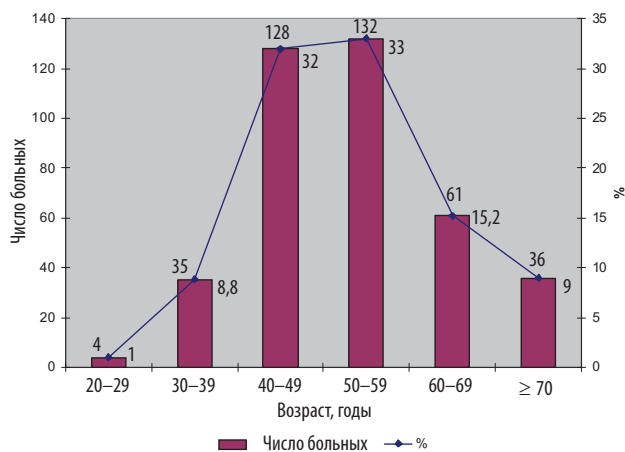


Рис. 1. Распределение больных РМЖ в зависимости от возраста

гда» — 232 (58%), «нет» — 140 (35%) и затруднились с ответом — 8 (2%) больных. Материальную помощь от родственников, в том числе оплату расходов, связанных с медицинскими нуждами, постоянно получали 196 (49%) пациенток, часто, но не всегда — 36 (9%), редко — 56 (14%) и не получали — 112 (28%) больных.

Отношения в семье после установления диагноза РМЖ опрошенные классифицировали следующим образом: в лучшую сторону отношения изменились у 148 (37%) пациенток, остались на том же уровне, на каком и были до болезни, — у 216 (54%), и 36 (9%) больных посчитали, что близкие отвернулись от них.

Отношение к жизни как к дару, данному нам свыше, пациентки на момент подтверждения онкологического диагноза определили как бережное и самое дорогое в 256 (64%) случаях, «жизнь — это преходящее состояние, сейчас она есть, а завтра — нет» — ответили 40 (10%) респонденток, безразличное отношение было у 12 (3%) больных и 92 (23%) женщины не смогли сформулировать ответ на данный вопрос.

На момент проведения анкетирования свое состояние здоровья как хорошее оценили 36 (9%) пациенток, как удовлетворительное — 288 (72%) и как плохое — 76 (19%).

Отношение к здоровому образу жизни (ЗОЖ) опрошенные оценили следующим образом: 240 (60%) больных относились к ЗОЖ положительно и старались его поддерживать; 140 (35%) — положительно, но не всегда соблюдали все условия и 20 (5%) — пренебрегали этим.

Ответы на вопрос «всегда ли известие о том, что у женщины диагностировано злокачественное новообразование молочной железы, сопровождается психологическим стрессом, и какие мысли и чувства оно порождает?» приведены на рис. 2.

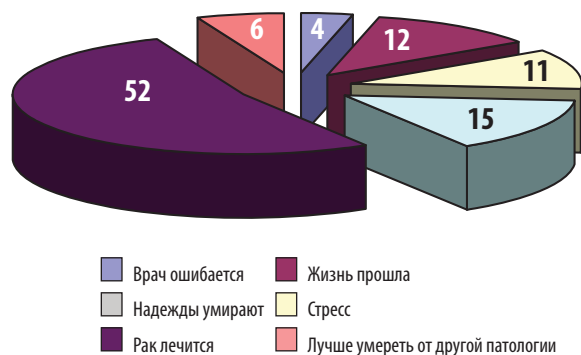


Рис. 2. Мысли и чувства пациенток (%) при диагностировании РМЖ

Большинство ( $n=212$ ; 52%) опрошенных больных достаточно адекватно относятся к данному известию и верят как в себя, так и в возможности современной медицины, а также в то, что все проводимые лечебные мероприятия приведут в дальнейшем к их полному выздоровлению. Однако для остальных 48% пациенток эта ситуация достаточно проблематична, что обуславливает возникновение стресса, появление неуверенности в себе и врачебном персонале, потерю всякой надежды на дальнейшую жизнь.

На вопрос «трудно ли переносить все тяготы, связанные как с психологической нагрузкой, так и со сложностью всего лечебного процесса, включающего в себя операцию, химио- и лучевую терапию?» пациентки ответили следующим образом:

- да, иногда хочется умереть — 32 (8%);
- да, но не тяжелее, чем другим людям, страдающим этим же заболеванием — 40 (10%);
- нет, у меня все хорошо и прекрасная поддержка со стороны близких — 212 (53%);
- тяжело, не хватает собственных сил и поддержки близких — 116 (29%).

Что же предпринимают женщины после того, как им установили диагноз РМЖ? Большинство из них ( $n=220$ ; 54%) полностью доверяют врачам, из уст которых услышали о своем заболевании; другие ( $n=96$ ; 24%) решают проконсультироваться с несколькими специалистами либо с врачами, которым они доверяют; 12 (3%) больных не уверены в правильности установленного им диагноза до последнего момента и настаивают на перепроверке цитологического либо гистологического исследования, 72 (18%) пациентки достаточно равнодушно относятся к данной ситуации, не осознавая огромного риска для их здоровья (рис. 3).

В то же время большинство опрошенных нами больных ( $n=360$ ; 90%) в дальнейшем полностью

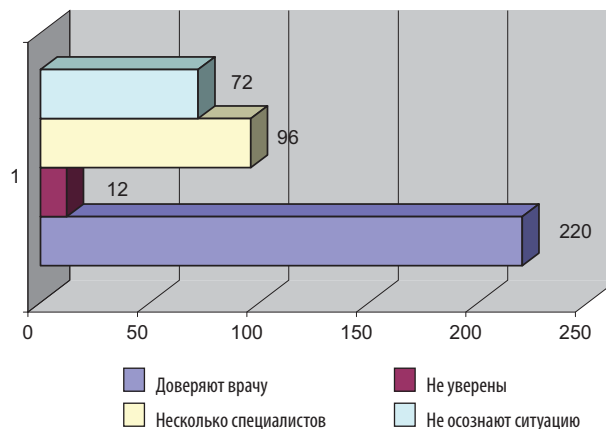


Рис. 3. Отношение женщин к известию о диагностировании у них злокачественной патологии молочной железы

соблюдают рекомендации, данные им лечащими врачами, 24 (6%) — не всегда проходят весь курс назначенного лечения, игнорируя 1 из его методов, 12 (3%) — не выполняют эти рекомендации вовсе и 4 (1%) — занимаются самолечением, надеясь на свои знания и веря в чудо нетрадиционной медицины.

Тем не менее на вопрос об отношении женщин к нетрадиционным методам лечения мы получили следующие ответы: полностью не доверяют им 320 (80%) пациенток, верят и стараются вылечиться другими методами — 52 (13%), и 28 (7%) больных считают, что и те и другие методы содержат какие-то рациональные моменты в лечении данной патологии.

Следует отметить, что на вопрос «считаете ли вы эффективным применение альтернативных методов в лечении РМЖ?» женщины ответили следующим образом: верят безоговорочно — 100 (25%) пациенток, полностью отрицают — 168 (42%); остальные 33% опрошенных не столь категоричны в своих суждениях по данному вопросу (рис. 4).

На рис. 5 представлены данные, характеризующие взаимоотношения больных, находившихся на стационарном лечении в Белгородском онкологическом диспансере. Мы сознательно объединили 2, казалось бы, идентичных вопроса: «есть ли у вас желание более тесно познакомиться с людьми, окружающими вас в онкодиспансере, и поддерживать с ними контакт после госпитализации?» и «нуждаетесь ли вы в общении с другими онкологическими больными?».

Большинство пациенток ( $n=248$ ; 62%) достаточно общительны, охотно идут на контакт, но, видимо, это касается достаточно узкого круга общения в пределах палаты, ее незначительного окружения и медицинского персонала. 132 (33%)

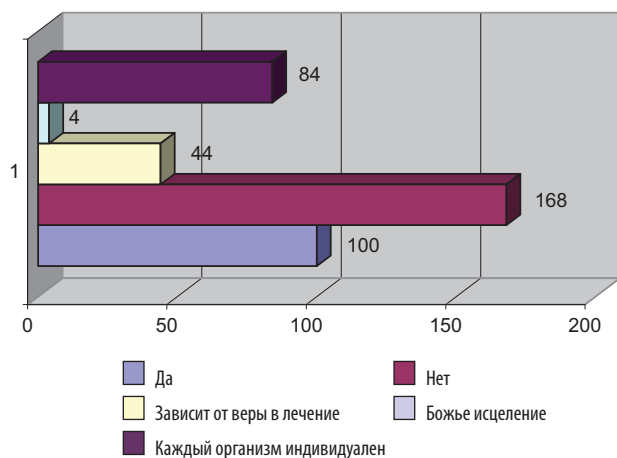


Рис. 4. Отношение больных к эффективности альтернативных методов лечения

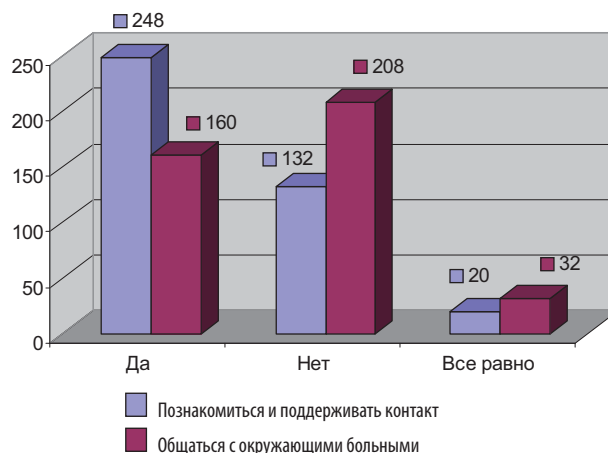


Рис. 5. Характер взаимоотношений больных РМЖ

женщины достаточно замкнуты и не испытывают потребности в дополнительных контактах, обсуждении своих бед, проблем, радости и печали.

Отмечено, что только 160 (40%) пациенток охотно контактируют не только со своим ближайшим окружением, но и с другими больными вне зависимости от места расположения и постигшей их патологии, 208 (52%) — не нуждаются в широком общении, им достаточно контакта со своими родственниками и соседками по палате.

Таким образом, можно нарисовать следующий «социально-психологический портрет» пациенток с РМЖ. Основную их массу составляют замужние женщины в возрасте до 60 лет, активно участвующие в трудовой и социальной жизни общества. Эти больные достаточно образованны, половина из них продолжают работать, причем полный рабочий день, и примерно столько же — имеют группу инвалидности по данному или сопутствующему заболеванию. Средний уровень доходов — у чуть более половины опрошенных, лишь десятая часть считают себя хорошо обеспеченными и около 40% — имеют доходы ниже прожиточного минимума и в основном проживают с семьей. Приблизительно 60% пациенток считают свои отношения с родными гармоничными, их близкие люди могут также оказывать им и материальную поддержку. Однако, с другой стороны, примерно столько же женщин отмечают тот факт, что родственники, хоть и редко, но раздражают их. При этом почти все (90%) больные считают себя бесконфликтными людьми. После установления онкологического диагноза у большинства опрошенных отношения с родственниками никак не изменились, более 60% пациенток утверждают, что родственники относятся к ним с пониманием, тем не менее всего лишь 11% больных уверены в том, что близкие их любят. Именно столько же пациенток признают, что жизнь — это

самое ценное, что у них есть. Кроме того, они положительно относятся к ЗОЖ, стараются поддерживать его. Оставшиеся примерно 40% опрошенных женщин отмечают отсутствие взаимопонимания с родными, наличие конфликтных ситуаций в семье. Они гораздо меньше дорожат своей жизнью, подчас относясь к ней, а соответственно и к здоровью, безразлично, пренебрегая ЗОЖ. При диагностировании РМЖ половина больных адекватно относятся к своему состоянию, считают, что их заболевание — отнюдь не приговор, и продолжают надеяться на лучшее и верить в себя. Такое же число пациенток безоговорочно верят врачу, поставившему диагноз, и могут спокойно переносить физические и психологические нагрузки, связанные со специальным лечением. Около трети опрошенных хотят проконсультироваться с другими специалистами или провести повторные диагностические процедуры. В процессе лечения подавляющее большинство больных полностью выполняют рекомендации врачей, и лишь десятая часть игнорируют или все лечение, или 1 его вид, прибегая к методам нетрадиционной медицины, несмотря на то что в эффективность альтернативной медицины безоговорочно верят только четверть опрошенных и лишь чуть более 40% — полностью отвергают ее. Диагноз онкологического заболевания, вынужденное длительное пребывание в стационаре оказывают влияние и на характер взаимоотношений больных между собой и с другими людьми. Лишь чуть более 60% женщин, находившихся на стационарном лечении в Белгородском онкологическом диспансере, общались с соседками по палате и окружающим медперсоналом, значительно меньшее (40%) число пациенток поддерживали контакты с другими больными.

С учетом полученных данных можно сделать вывод о том, что примерно 50–60% женщин с диагнозом РМЖ являются более или менее благополучными в психоэмоциональном плане. Много это

или мало? При современных возможностях, достигнутых в лечении именно РМЖ, а также в условиях бурно развивающейся психотерапии это небольшие показатели, свидетельствующие об отсутствии должной психоэмоциональной реабилитации и социальной адаптации у данной группы больных. Оставшиеся 40–50% пациенток являются «проблемными» больными для онкологов, поскольку их неверие в себя и медицину порождает и нарушение режимов лечения, и (нередко) полный отказ от него, что приводит к запущенности злокачественного процесса, повышению потребности в паллиативном лечении и, вследствие этого, к резкому увеличению затрат на лечение при низких показателях выживаемости. С другой стороны, эти больные — потенциальные кандидаты на оказание специализированной психиатрической помощи. Половина опрошенных женщин при постановке им диагноза рака и проведении последующего лечения не могут сами и с помощью родных справиться с психологической нагрузкой. Им требуется помощь извне.

### Заключение

Доказано, что нарушения нервно-психической сферы могут способствовать развитию гормональных и формированию патологических изменений в молочных железах. В связи со способностью психологического фактора оказывать влияние не только на развитие патологических изменений, но и на процесс выздоровления становится очевидной необходимость осуществления психологической реабилитации больных РМЖ еще на этапе диагностики. Таким образом, данная проблема начинает приобретать особую медико-социальную значимость и требует применения системного подхода к организации психологической помощи в рамках комплексной реабилитации больных РМЖ, что связано в первую очередь с изменением взглядов как лечащих врачей, так и руководителей здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасименко В.Н., Тхостов А.Ш. Психологические и деонтологические аспекты реабилитации онкологических больных. *Клин психонкол* 2002;(2).
2. Савин А.А., Шихкеримов Р.К., Вельшер Л.З. и др. Психоэмоциональные нарушения и их коррекция у больных, перенесших радикальное лечение по поводу рака молочной железы. [www.aswomed.ru](http://www.aswomed.ru)
3. Watson M., Greer S., Rowden L. et al. Relationships between emotional control, adjustment to cancer and depression and anxiety in breast cancer patients. *Psychol Med* 1991;21:51–7.
4. Бехер О.А., Слонимская Е.М., Куприянова И.Е. Уровень тревоги у женщин, страдающих раком молочной железы. *Сиб онкол журн* 2008;(2):26–7.
5. Stark D., Kiely M., Smith A. et al. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relations to quality of life. *J Clin Oncol* 2002;20:3137–48.
6. Greer S. Mind-body research in psychooncology. *Advanc Mind-Body Med* 1999;15:236–81.

## Опыт использования цифровой маммографии

Г.П. Корженкова, Б.И. Долгушин  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Галина Петровна Корженкова gkorzhenkova@mail.ru

*Использование цифровой техники в маммографии стало последним шагом в завершении процесса дигитализации в диагностическом отображении. Предполагалось, что для цифровой маммографии потребуется подобное пространственное решение, так же как и для систем рентгеновской пленки с усиливающим экраном с высокой разрешающей способностью, используемых в обычной маммографии, и что цифровые методы будут ограничены размером пикселя цифрового датчика при обнаружении маленьких структур, таких как микрокальцинаты. Внедрение цифровых технологий в маммографии сопровождается осуществлением жесткого контроля за изображением и гарантирует высокое его качество.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, маммография, рентгенография, цифровые технологии

### Experience with digital mammography

G.P. Korzhenkova, B.I. Dolgushin

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

*The use of digital techniques in mammography has become a last step for completing the process of digitization in diagnostic imaging. It is assumed that such a spatial decision will be required for digital mammography, as well as for high-resolution intensifying screen-film systems used in conventional mammography and that the digital techniques will be limited by the digitizer pixel size on detecting minor structures, such as microcalcifications. The introduction of digital technologies in mammography involves a tight control over an image and assures its high quality.*

**Key words:** breast cancer, mammography, X-ray study, digital technologies

#### Введение

Методика осуществления маммографического обследования и четкое соблюдение технологического процесса имеют решающее значение в диагностике рака молочной железы (РМЖ). Проведение скрининговых маммографических обследований у женщин в возрасте старше 40 лет способствует снижению у них уровня смертности до 50% (S.A. Feig, 2002). Широкое применение рентгеновской маммографии при осуществлении профилактических (диспансерных) обследований женщин старше 40 лет требует введения стандарта качества для персонала, оборудования, интерпретации полученной информации. Внедрение цифровых технологий в маммографии сопровождается осуществлением жесткого контроля за изображением и гарантирует высокое его качество. Немногие области рентгенологии в такой степени зависят от качества изображения, как рентгеновская маммография.

Рентгеновская маммография является последней областью рентгенологии, в которой будет осуществлен переход от аналогового изображения к цифровому. Цифровые системы требуют наличия

высокой контрастности и разрешающей способности для выявления объемных образований и микрокальцинатов.

Возможности цифровой маммографии были ограничены размером пикселя детектора в обнаружении мельчайших структур изображения. Последние международные исследования продемонстрировали широкие возможности использования цифровых технологий в рентгеновской маммографии для визуализации РМЖ на фоне плотной паренхимы (ACR 3–4-го типа). При осуществлении аналоговой маммографии подобные опухоли невозможно было дифференцировать от нормальной плотной ткани молочной железы. В этом контексте цифровые технологии предполагают лучшее выявление объемных образований на фоне плотной ткани молочной железы благодаря более высокой эффективности поглощения фотонов рентгеновского излучения, широкому динамическому диапазону и низким шумовым характеристикам цифровой системы.

**Цель исследования** — оценка ключевых исследований, статуса и перспективы развития цифровых технологий в маммографии.

История цифровой маммографии началась с внедрения в клиническую практику детекторов на основе CCD-технологии для выполнения прицельных снимков и стереотаксической биопсии. Подобный детектор наибольшего размера (49 × 85 мм) использовали в цифровой приставке OPDIMA (Siemens, Германия). Данная технология не получила своего дальнейшего развития по причине того, что создание полноформатного детектора для проведения стандартного маммографического обследования считалось невозможным (из-за низкой квантовой эффективности и низкого пространственного разрешения) [1–3].

Аналоговая маммография — это компромисс между дозой облучения и качеством изображения.

Для уменьшения дозовой нагрузки в аналоговых системах используют специальные усиливающие экраны. Рентгеновское излучение, прошедшее через объект (молочную железу), попадает на экран люминофора. В результате возникает сцинтилляция множества легких фотонов, которые оказывают воздействие на пленку.

Важным параметром является толщина усиливающего экрана. Толстые экраны захватывают больше рентгеновского излучения, соответственно их дозовая эффективность выше. В этих экранах рассеивание люминесцентного излучения выше, в результате чего изображение на пленке получается менее четким. Системы рентгеновской пленки с усиливающим экраном, которая одновременно обладала бы самой высокой разрешающей способностью и самой низкой дозой облучения, пока не существует. Таким образом, области с высокой и низкой плотностью отражаются субоптимально.

На данном этапе пока не представляется возможным выбрать параметры экспозиции, которые одинаково хорошо позволяли бы визуализировать кожу, подкожную клетчатку, ткань молочной железы и микрокальцинаты.

К основным недостаткам аналоговой маммографии относят:

- невозможность изменения характеристик снимка после выполнения экспозиции;
- ограничения при диагностике небольших малоконтрастных образований;
- трудоемкий процесс проявки, необходимость использования складских помещений;
- ограниченную возможность применения компьютерных диагностических программ.

### Цифровые системы маммографии

Понятие «цифровая маммография» объединяет в себе несколько видов технологий, отличающихся типом используемой системы получения изображе-

ния. В клинической практике наибольшее распространение получили 3 типа цифровых маммографических систем:

1) система, в которой использовали детектор на базе CCD-матрицы (в связи с недостаточностью динамического диапазона и наличием высокого уровня шумов применение его в полноформатной маммографии было прекращено);

2) компьютерная радиография (КР) на базе кассет с запоминающей люминофорной пластиной и дигитайзером (устройство для считывания информации и получения цифрового изображения на экране монитора). Получение цифрового изображения с использованием КР осуществляется в несколько этапов: экспонирование кассеты, перенос кассеты из кассетоприемника маммографа в дигитайзер, считывание данных с кассеты и передача данных на рабочую станцию, очистка кассеты для подготовки к новому исследованию;

3) полноформатная цифровая маммография с применением цифровых детекторов 2 видов — с непрямой и прямой преобразованием цифрового сигнала.

В самых ранних цифровых системах маммографии (производства США) использовали детекторы непрямого преобразования. Эти детекторы характеризуются двухступенчатым процессом. Вначале слой сцинтиллятора типа йодида цезия с таллием захватывает энергию рентгеновских лучей и преобразует ее в энергию фотонов. Слой диодов конвертирует фотоны в электронные сигналы. Подобно усиливающему экрану происходит рассеивание пучка излучения, вследствие чего достигается компромисс между пространственной разрешающей способностью и чувствительностью.

В детекторах с прямой преобразованием сигнала явления рассеивания устранены. В этих системах фотопроводник поглощает рентгеновское излучение и благодаря направленному действию преобразует его в электрический сигнал. Под влиянием внешнего электрического поля заряженные частицы передвигаются строго по направлению электрического поля, без бокового рассеивания. Верхний фотопроводник для прямых конверсионных систем — аморфный селен.

Маммография требует обнаружения чрезвычайно малых объектов (микрообызвествления размерами от 50 мк). Предел разрешающей способности — функция светорассеивания в сцинтилляторе (соответствует 100 мк при непрямом преобразовании). Следует отметить, что в детекторах непрямого преобразования размер элемента изображения не отражает фактической характеристики разрешающей способности. В прямом цифровом детекторе пространственная разрешающая способность



ограничена только размером элемента изображения и составляет от 50 до 100 мк.

Таким образом, размер элемента изображения в современных системах представляет компромисс между пространственной разрешающей способностью и стоимостью системы, поскольку связан с увеличением затрат на хранение цифровой информации и повышением требований к дисплеям.

Качество цифровой маммографической системы определяется следующими показателями:

- рентгеновский детектор (высокая квантовая эффективность, соотношение сигнал — шум, пространственная разрешающая способность и др.);
- процесс обработки сигнала;
- параметры дисплея рабочей станции (высокие показатели контраста и яркости, разрешающая способность матрицы  $\geq 5$  Мп).

Использование специальных маммографических мониторов с разрешением  $\geq 5$  Мп имеет принципиальное значение для диагностики РМЖ. Применение мониторов с более низкими характеристиками приводит к потере информации, получаемой с помощью детектора или пластины люминофора, и соответственно к ложноотрицательным результатам.

### Использование методов цифровой обработки и анализа данных при чтении маммограмм

Цифровая маммография предполагает выполнение анализа изображения на мониторах специализированной рабочей станции врача. В распоряжение рентгенолога предоставляется широкий арсенал средств цифровой обработки и анализа изображений. Использование функций изменения контрастности, яркости, увеличения инверсии и других позволяет получить максимальную информацию и оптимизировать диагностический процесс.

Цифровые маммографы нового поколения оснащены высокопроизводительными процессо-

рами рабочих станций или имеют централизованную PACS (Picture Archiving and Communication System — система передачи и архивации изображений) и позволяют управлять большими объемами данных при минимальных затратах времени. Рабочие станции оснащены двумя 5-мегапиксельными мониторами, на которых проводится анализ изображения.

### Материалы и методы

В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина в течение 10 мес проходила апробация КР-системы фирмы Carestream Health (в прошлом Kodak, США). Проведено обследование 5010 женщин, обратившихся в онкологический центр по разным причинам (табл. 1). Некоторые пациентки ( $n = 932$ ) прошли обследование по месту жительства с положительным диагнозом РМЖ, после чего были направлены на консультацию, другие ( $n = 615$ ) имели на руках маммографические снимки низкого качества либо выполненные только в одной проекции, что не позволяло без дополнительного исследования установить диагноз. Из всех обследованных пациенток у 672 были выявлены изменения, классифицируемые как Bi-Rads 4 и Bi-Rads 5 (подозрение на злокачественное образование или однозначно злокачественное образование).

При работе на апробируемой системе особое внимание заслуживает методика чтения цифровых маммографических изображений, несоблюдение которой может привести к получению высокой доли ложноотрицательных результатов. При поддержке фирмы-производителя были опробованы 2 математические модели обработки цифрового изображения и создан стандартный подход к анализу цифровых маммограмм. Даже небольшой опыт работы с цифровыми технологиями в маммографии показал необходимость повышенного внимания врача-рентгенолога к соблюдению

Таблица 1. Результаты маммографического обследования

Результат обследования	1-я группа ( $n = 615$ )		2-я группа ( $n = 4395$ )	
	низкое качество исследования ( $n = 330$ )	снимки в 1 проекции ( $n = 285$ )	первичное обращение ( $n = 1092$ )	контрольное исследование после операции ( $n = 3303$ )
Объемное образование	215	106	200	1
Микрокальцинаты	69	1	70	1
Изменения архитектоники	3	3	1	0
Асимметрия плотности	1	1	0	0
Отсутствие патологии	42	174	821	3301
Подтвержденный РМЖ	288	111	271	2

дисплей-протокола. В основе рекомендаций лежит обязательный просмотр всех маммографических изображений в 100 % режиме (пиксель к пикселю). Многие рентгенологи удовлетворяются просмотром изображения 1 проекция на 1 экран монитора. При подобном просмотре врач получает около 48 % информации об истинном изображении молочной железы. В подобных условиях могут быть пропущены мельчайшие изменения и мелкие объемные структуры, что приводит к получению ложноотрицательных результатов и отсутствию использования всех возможностей цифровых технологий. В апробируемой нами системе применяется дисплей-протокол, не позволяющий завершить исследование без полного просмотра 100 % изображения. В будущем требуется создание единого обязательного дисплей-протокола, который не позволит закончить исследование без полного просмотра 100 % изображения.

В ходе работы мы обратили внимание на высокие возможности цифровых систем в выявлении узловых образований у женщин с рентгенологически плотной тканью молочной железы. Однако в связи с малой выборкой пациенток сделать серьезные выводы в настоящее время не представляется возможным.

В мультицентровом исследовании по программе Осло I проведено сравнение прямого увеличения аналоговой маммографии и изменения масштаба цифровой маммографии (ZOOM) при выявлении микрокальцинатов. Цифровые системы продемонстрировали высокую диагностическую точность, эквивалентность возможностей пленочной и цифровой маммографии (табл. 2).

Обработка цифрового изображения с изменением масштаба приводит к уменьшению необходимости осуществления дополнительных снимков

**Таблица 2.** Сравнение прямого увеличения аналоговой маммографии и масштабирования цифровой маммографии

Показатель	Прямое увеличение	ZOOM
Чувствительность, %	97,5	96,3
Специфичность, %	39	38,6
Точность, %	61	59,9

с увеличением и соответственно к сокращению общей дозовой нагрузки исследования.

На основании результатов 3-летнего исследования по сравнению эффективности применения цифровой и аналоговой маммографии при скрининге РМЖ, проведенного в США и Канаде, были подтверждены данные о том, что цифровая маммография обеспечивает превосходящую точность диагностики при обследовании женщин в возрастной группе от 40 до 50 лет (с рентгенологически плотными молочными железами).

### Выводы

1. Цифровая маммография является перспективным методом диагностики РМЖ.
2. Цифровая маммография может стать методом выбора в скрининговых и диагностических исследованиях.
3. Преимущества цифровой маммографии: сокращение дозовой нагрузки, возможность автоматизированного анализа изображения, использование телемедицины, цифровое архивирование данных.
4. Обеспечение высоких стандартов качества маммографического обследования при правильной установке системы и дальнейшем техническом обслуживании.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Pisano E.D., Gatsonis C., Hendrick E. et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773–83.  
 2. Berry D.A., Cronin K.A., Plevritis S.K. et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784–92.  
 3. Lewin J.M., Hendrick R.E., D’Orsi C.J. et al. Comparison of full-field digital mammography with screen-film mammography for cancer detection rates:

results of 4,945 paired examinations. *Radiology* 2001;218:873–80.  
 4. Lewin J.M., D’Orsi C.J., Hendrick R.E. et al. Clinical comparison of full-field digital mammography and screen-film mammography for detection of breast cancer. *Am J Roentgenol* 2002;179:671–7.  
 5. Skaane P., Young K., Skjennald A. Population-based mammography screening: comparison of screen-film and full-field digital mammography with soft-copy reading — Oslo I Study. *Radiology* 2003;229:877–84.

6. Skaane P., Skjennald A. Screen-film mammography versus full-field digital mammography with soft-copy reading: randomized trial in a population-based screening program — the Oslo II Study. *Radiology* 2004;232:197–204.  
 7. Skaane P., Balleyguier C., Diekmann F. et al. Breast lesion detection and classification: comparison of screen-film mammography and full-field digital mammography with soft-copy reading — Observer Performance Study. *Radiology* 2005;237:37–44.

# Выбор способа верификации непальпируемых объемных образований молочной железы на дооперационном этапе

Н.В. Понедельникова<sup>1</sup>, Г.П. Корженкова<sup>1</sup>, В.П. Летыгин<sup>2</sup>, Я.В. Вишневская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Отделение рентгенодиагностического отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения;

<sup>2</sup>хирургическое отделение опухолей молочной железы; <sup>3</sup>отдел патологической анатомии опухолей человека

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

**Контакты:** Наталия Вячеславовна Понедельникова [nrnd@mail.ru](mailto:nrnd@mail.ru)

Дооперационная верификация рака молочной железы (РМЖ) является необходимым этапом диагностики. Основной метод получения материала — тонкоигольная аспирационная биопсия, которая в ряде случаев оказывается малоинформативной. Использование гистологических методов биопсии непальпируемых образований молочной железы расширяет возможности точной верификации диагноза и определяет выбор и тактику комбинированного и комплексного лечения больных РМЖ уже на дооперационном этапе, а в случае выявления доброкачественного заболевания позволяет отказаться от выполнения секторальной резекции со срочным гистологическим исследованием.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, маммография, ультразвуковая компьютерная томография молочных желез, объемные образования, тонкоигольная аспирационная биопсия, кор-биопсия, биопсия со вспомогательным вакуумом

## Choice of a way to verify space-occupying lesions of the breast at a preoperative stage

N.V. Ponedelnikova<sup>1</sup>, G.P. Korzhenkova<sup>1</sup>, V.P. Letyagin<sup>2</sup>, Ya.V. Vishnevskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>X-Ray Diagnosis Department, Division of Radiodiagnosis and X-Ray Surgical Treatments; <sup>2</sup>Breast Tumor Surgery Department;

<sup>3</sup>Human Tumor Pathoanatomy Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Preoperative verification of breast cancer (BC) is a necessary stage of diagnosis. The main method for obtaining materials is fine-needle aspiration biopsy that is of low informative value in a number of cases. Histological biopsy of nonpalpable breast masses extends the verification capabilities of accurate diagnosis and determines the choice and tactics of combination and complex treatments in patients with BC just at a preoperative stage, and, in case of detection of a benign tumor, enables one to abandon sector resection with an urgent histological study.

**Key words:** breast cancer, mammography, breast ultrasound computed tomography, space-occupying lesions, fine-needle aspiration biopsy, core biopsy, auxiliary vacuum biopsy

### Введение

Выбор рационального метода лечения рака молочной железы (РМЖ) возможен только в случае установления правильного диагноза и точной оценки распространенности заболевания. В настоящее время существует множество методов диагностики заболеваний молочных желез (МЖ), каждый из которых имеет как определенные преимущества, так и ряд ограничений. Отличительная особенность современных технологий заключается в широком внедрении методик интервенционной радиологии, среди которых особое место занимают минимальные инвазивные вмешательства, выполняемые под рентгенологическим и сонографическим контролем [1].

Одним из основных проявлений непальпируемых образований, с которым радиологи наиболее часто сталкиваются в повседневной практике, яв-

ляются объемные образования (ОО), доля которых составляет около 70 % [2, 3]. Выявленное при рентгенологическом и/или сонографическом исследовании образование требует морфологической верификации. Таким образом, заключительный этап диагностики — биопсия ткани МЖ, позволяющая дифференцировать доброкачественную и злокачественную природу процесса.

Полученный в результате биопсии материал уже на дооперационном этапе дает возможность оценить прогноз РМЖ за счет определения в опухолевой ткани ряда предсказывающих факторов [4].

На сегодняшний день в России алгоритм обследования женщин с непальпируемым образованием МЖ на дооперационном этапе четко не определен. Основным методом получения материала для морфологического исследования является тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ), которая

в ряде случаев оказывается либо малоинформативной, либо сопровождается получением ложных результатов. Результаты цитологического исследования вследствие ограниченности метода не могут в полной мере соответствовать уровню современного подхода к лечению больших РМЖ, когда информация о гистологической структуре опухоли определяет объем оперативного вмешательства и необходимость проведения неоадьювантного химиотерапевтического лечения [5–8].

Выполнение открытой или хирургической биопсии на протяжении многих лет являлось единственным способом получения патологической ткани для гистологического анализа. При наличии непальпируемых образований, которые можно было визуализировать только при помощи маммографии (ММГ) или ультразвуковой компьютерной томографии (УЗКТ), возникали проблемы по получению образцов их ткани. Установлено, что осуществление секторальных резекций МЖ с разметкой непальпируемых образований якорными иглами в 22 % случаев сопровождается ошибочным удалением здоровой ткани, связанным со смещением локализационного зонда [9]. В последнем десятилетии диагностические методы были усовершенствованы благодаря внедрению малоинвазивных методик биопсии, точность которых оценивают путем сравнения с результатами открытой биопсии. Цель минимально агрессивных процедур биопсии состоит в том, чтобы ограничить их травматическое воздействие и уменьшить процедурные затраты без снижения эффективности в окончательной постановке диагноза.

К таким методам относят выполнение автоматической биопсии с помощью пистолетного устройства иглы (кор-биопсия) и биопсии со вспомогательным вакуумом.

Новые малоинвазивные методы диагностики заболеваний МЖ представляют особенно большой интерес в связи с распространенностью злокачественных опухолей этой локализации, а также по причине выполнения неоправданно большого числа хирургических биопсий при доброкачественных процессах, доля которых составляет 70–80 % числа пациенток, имеющих патологические изменения ткани МЖ [10].

Возможности морфологических способов верификации диагноза на предоперационном этапе оценивают неоднозначно. Часть авторов считают, что наиболее доступным и эффективным методом подтверждения заболеваний МЖ служит ТАБ [11]. Другие исследователи полагают, что самым точным способом оценки зоны патологических изменений, обладающим определенными преимуществами перед другими видами биопсии, является вакуумная биопсия [12, 13]. Отдельные авторы утверждают, что статистически значимые различия относительно результативности методик выполнения кор-биопсии и биопсии со вспомогательным вакуумом отсутствуют [14].

**Цель исследования** — повышение точности дооперационной оценки природы непальпируемых ОО МЖ на основе изучения сравнительной результативности ТАБ, кор-биопсии и биопсии со вспомогательным вакуумом.

### Материалы и методы

Представлены результаты обследования 272 пациенток с непальпируемыми ОО МЖ, выполненного в период с 2004 по 2009 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

В 235 случаях больным проводили рентгенологическое и сонографическое исследования МЖ. Тридцати семи пациенткам в возрасте до 40 лет было выполнено только УЗКТ, поскольку визуализируемые при сонографии изменения соответствовали доброкачественным заболеваниям.

Стандартное ММГ-исследование осуществляли при помощи аналогового маммографа Mammomat 3000 компании Siemens (Германия) в 2 проекциях: прямой — краниокаудальной и косой — медиолатеральной с ходом пучка излучения под углом 45° — с целью получения максимальной информации о состоянии МЖ за счет захвата ретромаммарного пространства и аксиллярного отростка железы. Для более детальной оценки отдельных участков патологических изменений проводили прицельную рентгенографию.

УЗКТ МЖ выполняли на аппаратах Sonoline Elegra, Antares (Siemens), Hitachi, оснащенных мультисекторными линейными датчиками с частотой 5,6–10 МГц. Комплексное ультразвуковое исследование включало, помимо исследования в реальном масштабе времени в В-режиме, использование режимов цветового доплеровского картирования и энергетической доплерографии. Применение режима эластографии за счет возможности осуществления качественной и количественной оценки плотности визуализируемых образований оказывало существенную помощь в дифференциальной диагностике злокачественных поражений.

Распределение видов биопсии непальпируемых ОО представлено в табл. 1.

ТАБ под контролем УЗКТ была выполнена в 84 (42 %) наблюдениях, без использования сонографического наведения — в 116 (58 %) случаях.

**Таблица 1.** Распределение видов биопсии в зависимости от рентгенологических проявлений непальпируемого ОО

Размер ОО	Вид биопсии		
	ТАБ	кор-биопсия	со вспомогательным вакуумом
< 1 см	62	6	8
> 1 см	138	34	59,9

Гистологическое исследование на дооперационном этапе проведено у 72 больных. При выполнении кор-биопсии образцы тканей были получены у 40 (55,55%) пациенток, при биопсии со вспомогательным вакуумом — у 32 (44,44%). Манипуляции осуществляли под контролем рентгенографии, УЗИ и с помощью метода «свободной руки» — FH (free hand). Распределение методов биопсии в зависимости от используемых средств визуализации отражено в табл. 2.

**Таблица 2.** Распределение гистологических вариантов биопсии в зависимости от использования средств навигации

Вид биопсии	Метод визуализации		
	ММГ	УЗКТ	ФН
Кор-биопсия (n = 40)	8 (20)	30 (75)	2 (5)
Биопсия со вспомогательным вакуумом (n = 32)	6 (18,75)	26 (81,25)	—

**Примечание.** Представлено число больных (в скобках — процент).

Получение материала для гистологического исследования осуществляли автоматическими пружинными пистолетами систем MDTECH, BARD, SOMATOM с помощью игл размером от 14 (2,1 мм) до 18 (1,2 мм) G. Для выполнения биопсии со вспомогательным вакуумом применяли системы Mammotome (Johnson & Johnson), EnCor (SenoRx), Vacora с размерами игл 8, 10, 11, 14 G. Стереотаксическую биопсию проводили с использованием вертикальной приставки, оснащенной программой Ordima (Siemens), и стола для стереотаксической биопсии Mammotest (Fischer Imaging).

После верификации диагноза с помощью цитологических и гистологических методов биопсии 242 больным были выполнены операции на МЖ в различном объеме (табл. 3).

У остальных 30 пациенток проведение хирургического вмешательства было признано нецелесообразным: у 20 — по причине доброкачествен-

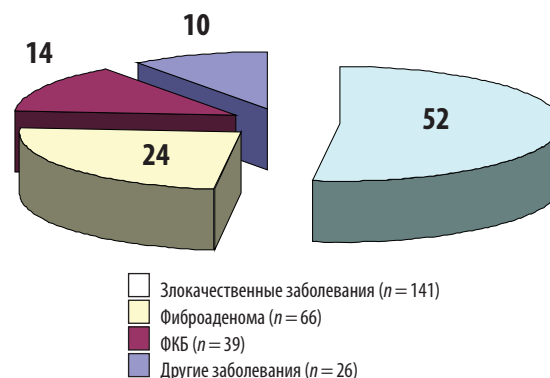
**Таблица 3.** Распределение больных в зависимости от вида хирургического лечения

Вид биопсии	Число больных	
	абс.	%
Радикальная резекция	73	30,17
Радикальная мастэктомия	68	28,1
Секторальная резекция	101	41,73
Всего...	242	100

ного характера патологических изменений (у 15 — фиброзно-кистозная болезнь, у 3 — фиброаденомы, у 1 — хронический мастит, у 1 — ксантогранулема), у 10 — в связи с неоперабельным РМЖ.

Данные окончательного планового гистологического исследования, проведенного после хирургического лечения, сравнивали с результатами биопсий, выполненных на дооперационном этапе. Цель сопоставления заключалась в оценке чувствительности, специфичности и точности каждого из методов биопсии.

Распределение больных в зависимости от морфологической характеристики ОО, полученной в результате проведения планового гистологического исследования, представлено на рис. 1.



**Рис. 1.** Заболевания МЖ (%), выявленные в ходе гистологического исследования (другие заболевания МЖ доброкачественного характера — внутрипротоковая папиллома, листовидная опухоль, гинекомастия, хронический мастит, тубулярная аденома, аденома соска, воспалительная псевдоопухоль)

Среди пациенток, имеющих злокачественные заболевания, РМЖ был выявлен в 140 случаях, у 1 больной установлен диагноз карциносаркомы. Распределение по стадиям представлено в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что среди пациенток со злокачественными заболеваниями преобладали больные с T1–T2-стадиями.

### Результаты и обсуждение

У 56 пациенток с объемными образованиями полученный при выполнении ТАБ материал ока-

**Таблица 4.** Распределение больных РМЖ по стадиям

Стадия	Число больных	
	абс.	%
T1	89	63,13
T2	41	29,07
T3	1	0,71
T4	10	7,09
Всего...	141	100

зался неинформативным. Отсутствие при осуществлении ТАБ ультразвукового контроля приводило к увеличению числа таких результатов, причем преимущественно при размерах ОО < 1 см (рис. 2).

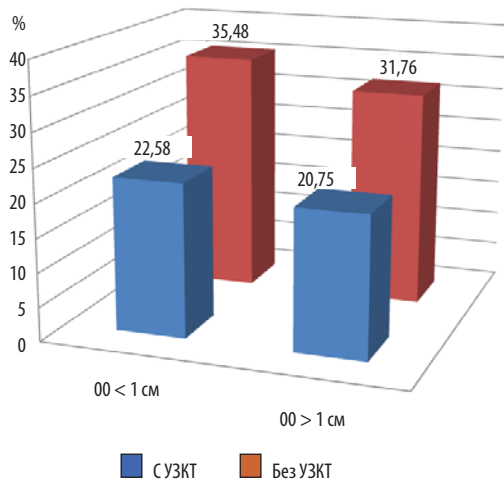


Рис. 2. Доля неинформативных результатов при ТАБ ОО МЖ

Полученные при сравнительном анализе данные, касающиеся эффективности использования различных вариантов биопсии ОО МЖ, представлены в табл. 5. Из данных табл. 5 исключены 56 (28 %) неинформативных результатов, полученных при выполнении ТАБ. При осуществлении других методов биопсии неинформативных случаев не зафиксировано.

Наиболее высокие показатели информативности биопсии ОО отмечены при использовании си-

Таблица 5. Оценка показателей информативности различных видов биопсии МЖ при объемных образованиях

Показатель	Вид биопсии			
	ТАБ		кор-биопсия (n = 40)	биопсия со вспомогательным вакуумом (n = 32)
	ОО < 1 см (n = 44)	ОО > 1 см (n = 100)		
Наличие РМЖ:	15	44	31	13
ИП	17	32	6	18
ИО	5	10	3	1
ЛП	7	14	0	0
Чувствительность, %	75	81,48	91,18	92,86
Специфичность, %	70,83	69,57	100	100
Точность, %	72,73	76	92,5	96,88

Примечание. ИП — истинноположительный, ИО — истинноотрицательный, ЛО — ложноотрицательный, ЛП — ложноположительный.

стем со вспомогательным вакуумом и кор-биопсии, ложноотрицательные результаты встречались редко. Операционные характеристики ТАБ существенно ниже, причем установлена зависимость их от размера ОО. Чем меньше размеры ОО, тем ниже показатели информативности и, соответственно, меньше прогностическая ценность метода. При выполнении ТАБ частота совпадения положительного результата с заболеванием (PVP) для ОО размерами < 1 и > 1 см составила 68,18 и 75,86 % соответственно, частота совпадения отрицательного результата с отсутствием заболевания (PNV) — 77,23 и 76,19 %, при кор-биопсии — 66,67 %, при осуществлении биопсии со вспомогательным вакуумом — 94,74 %.

Ложноположительные результаты были получены только при использовании ТАБ — от 14 до 16 % в зависимости от размера ОО (рис. 3).

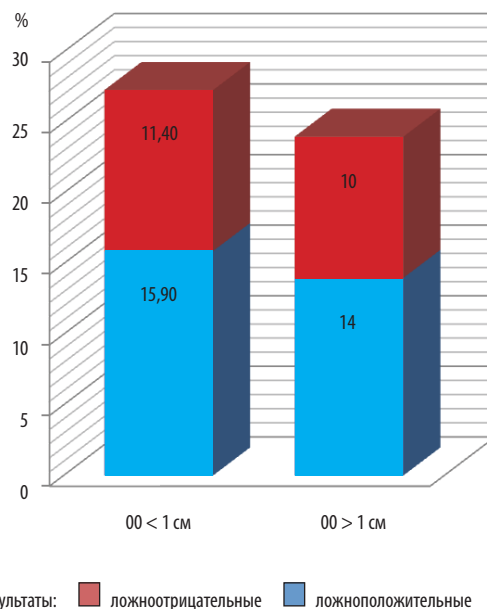


Рис. 3. Частота получения ложных результатов ТАБ при ОО МЖ

Распределение ложноположительных результатов в зависимости от имеющихся заболеваний МЖ, наличие которых было установлено после окончательного гистологического исследования, представлено в табл. 6.

Из представленных в табл. 6 данных видно, что ложноположительные результаты при размерах ОО < 1 см чаще отмечают при наличии радиального рубца или при фиброаденомах > 1 см в наибольшем измерении.

Распределение ложноотрицательных результатов ТАБ в зависимости от гистологического типа РМЖ представлено в табл. 7.

Следует отметить, что ложноотрицательные результаты ТАБ при размерах ОО < 1 см при тубулярном раке были получены дважды. Неудачи цитологической верификации при этом типе образования можно объяснить морфологическими особенностями опухоли, в которой наблюдается выражен-

**Таблица 6.** Распределение ложноположительных результатов в зависимости от установленных заболеваний МЖ

Диагноз	Число ложноположительных результатов	
	ОО < 1 см (n = 7)	ОО > 1 см (n = 14)
Фиброаденома	1	9
Фиброзно-кистозная болезнь	1	3
Радиальный рубец	4	—
Внутрипротоковая папиллома	—	1
Посттравматические изменения	1	1

ное преобладание соединительной ткани над эпителиальным компонентом [15].

### Заключение

С учетом представленных сведений о сравнительных возможностях разных видов биопсии ОО в дооперационной верификации диагноза можно предложить следующий алгоритм обследования пациенток с непальпируемыми образованиями МЖ.

1. Выявленное в ходе ММГ и УЗКТ ОО необходимо верифицировать при помощи кор-биопсии под контролем сонографии.

2. В случае если ОО определяется только при выполнении ММГ, для его верификации предпочтительнее использовать биопсию со вспомогательным вакуумом.

**Таблица 7.** Распределение ложноотрицательных результатов в зависимости от гистологического типа РМЖ

Диагноз	Число ложноотрицательных результатов	
	ОО < 1 см (n = 5)	ОО > 1 см (n = 10)
Инфильтративный протоковый	1	3
Инфильтративный протоковый с внутрипротоковым компонентом	1	1
Инфильтративный тубулярный	2	—
Инфильтративный дольковый	1	3
Папиллярный	—	1
Медуллярный	—	1

3. Осуществление биопсии со вспомогательным вакуумом для верификации ОО с применением ультразвуковой навигации показано при неудовлетворительных результатах выполненной кор-биопсии (неинформативные результаты, расхождение результатов биопсии с выводами рентгенографических заключений).

4. Проведение ТАБ возможно только при кистозном характере образования, установленном при УЗКТ, и не может быть использовано в качестве надежного метода для верификации солидных образований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рожкова Н.И. Интервенционная радиология в клинической маммологии. 1-е изд. М.: СТРОМ, 2006.
2. Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. Практическое руководство. М.: СТРОМ, 2004.
3. Фишер У., Баум Ф., Люфтнер-Нагель С. Лучевая диагностика. В кн.: Заболевания молочных желез. Практическое руководство. Под ред. Б.И. Долгушина М.: МЕДпресс-информ, 2009.
4. Рожкова Н.И., Прокопенко С.П., Меских Е.В. Последние достижения в инвазивной диагностике и лечении заболеваний молочной железы. В кн.: Клиническая маммология. Тематический сборник. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. 1-е изд. М.: СТРОМ, 2005; с. 139–44.
5. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(7):1145–53.
6. Shimizu C., Masuda N., Yoshimura K. et al. Long-term outcome and pattern of relapse after neoadjuvant chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive primary breast cancer. Jpn J Clin Oncol 2009;39(8):484–90.
7. Высоцкая И.В. Лечение преинвазивного рака молочной железы. В кн.: Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению. Под ред. В.П. Лятыгина. М.: Миклош, 2004; с. 117–37.
8. Forrai G. How to manage high risk patients? Eur Rad Suppl 2007;17:52.
9. Burbank F., Forcier N. Tissue marking clip for stereotactic breast biopsy: initial placement accuracy, long-term stability, and usefulness as a guide for wire localization. Radiology 1997;205:407–15.
10. Homer M.J., Smith T.J., Safaii H. Prebiopsy needle localization: methods, problems, and expected results. Radiol Clin North Am 1992;30:139–53.
11. Homesh N.A., Issa M.A., El-Sofiani H.A. The diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology versus core needle biopsy for palpable breast lumps. Saudi Med J 2005;26(1):42–6.
12. Sebag P., Tourasse C., Rouyer N. et al. Value of vacuum assisted biopsies under sonography guidance: results from multicentric study of 650 lesions. J Radiol 2006;87(1):29–34.
13. Pfarl G., Helbich T.H., Reidl C.C. et al. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: a validation study. Am J Roentgenol 2002;179(6):1503–7.
14. Mendez A., Cabanillas F., Echenique M. et al. Evaluation of Breast Imaging and Data System Category 3 mammograms and the use of stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in a nonacademic community practice. Cancer 2004;100(4):710–4.
15. Мартынова Г.В. Редкие формы рака молочной железы. Лечение и прогноз. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
16. Parker S.H., Burbank F. A practical approach to minimally invasive breast biopsy. Radiology 1996;200:11–20.

## Современные возможности эндокринологии рака молочной железы

**И.В. Высоцкая**

1-й МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Рассмотрены современные возможности эндокринологии рака молочной железы (РМЖ). Представлены исследования, посвященные изучению эффективности применения фулвестранта в лечении больных РМЖ. Практически во всех проведенных клинических исследованиях препарат продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие значимых системных эстрогеноподобных эффектов, а также осложнений, связанных с применением ингибиторов ароматазы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, эндокринология, фулвестрант

### Current feasibility of endocrine therapy for breast cancer

*I. V. Vysotskaya*

*I. M. Sechenov First Moscow State Medical University*

The paper considers the current feasibility of endocrine therapy for breast cancer (BC). It presents trials of the efficacy of fulvestrant in the treatment of patients with BC. Practically all clinical trials have demonstrated that the drug is well tolerated, without causing any significant systemic estrogen-like effects, as well as complications associated with the use of aromatase inhibitors.

**Key words:** breast cancer, endocrine therapy, fulvestrant

Эволюция лекарственных форм учитывает создание как можно более эффективных препаратов с меньшим системным воздействием. В этом смысле создание фулвестранта (фазлодекса, компания Astra Zeneca) можно считать этапом эволюции препаратов антиэстрогенного механизма действия. В отличие от тамоксифена и его аналогов препарат не обладает даже минимальной эстрогенной активностью, полностью разрушает рецептор и останавливает клеточную пролиферацию.

В ходе доклинических исследований влияния фазлодекса на опухолевую популяцию, проведенных на клеточных линиях и животных, были зафиксированы следующие чрезвычайно важные факты:

1) связывающая способность фазлодекса по отношению к рецепторам эстрогенов (РЭ) приблизительно в 100 раз превышает таковую для тамоксифена;

2) применение фулвестранта *in vitro* на линии клеток рака молочной железы (РМЖ) MCF-7 привело к значительному уменьшению уровня белка РЭ и блокированию экспрессии рецепторов прогестерона (РП);

3) отмечена способность фулвестранта блокировать экспрессию генов-мишеней эстрогена *c-myc*

и *c-myc*, а также клеток линии MCF-7 LTED, резистентных к ингибиторам ароматазы (ИА);

4) резистентные к тамоксифену клеточные линии сохраняют чувствительность к фазлодексу;

5) исследования на животных продемонстрировали способность фулвестранта блокировать активность тамоксифена в отношении эндометрия [1–7].

С учетом зарегистрированных эффектов клиническое использование препарата на первых этапах проводили в группе больных с метастатическим РЭ-позитивным РМЖ [8]. На основании того факта, что основная масса пациенток с рецепторопозитивным РМЖ получают различную эндокринологическую терапию, применение именно этого препарата может считаться адекватной терапией в случае развития рецидива заболевания.

Фазлодекс оказался таким же эффективным, как и тамоксифен, при использовании его в 1-й линии лечения и обладал схожей с ИА результативностью при прогрессировании после предшествующей эндокринологической терапии [9–17]. Более того, при анализе эффективности фазлодекса и аримидекса в отношении органных метастазов (печень и/или легкие) объективный эффект при приеме фазло-



декса наблюдался чаще (3%), чем при применении анастрозола (41,9% ответов).

Практически во всех проведенных клинических исследованиях препарат продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие значимых системных эстрогеноподобных эффектов, а также осложнений, связанных с применением ИА. При сравнении с тамоксифеном выявлены преимущества фазлодекса в отношении развития приливов и вагинитов (их регистрировали достоверно реже), не считая таких грозных эпизодов, как тромбоэмболические и гинекологические события. При сопоставлении фазлодекса и ИА в отношении профиля безопасности несомненно важным является отсутствие у препарата значимого влияния на костный метаболизм и развитие остеопороза [13, 14].

Основная цель лечения метастатического РМЖ — предупреждение прогрессирования и объективный контроль заболевания при сохранении качества жизни. Этого можно достичь интенсификацией лечебных мероприятий за счет эскалации доз или использования комбинации разнонаправленных по механизму действия препаратов. В ряде рандомизированных исследований возможности фазлодекса оценивали именно с этих позиций.

Снижение уровня РЭ является дозозависимым процессом, поэтому логично предположить, что его интенсификация может быть достигнута за счет более частого введения препарата, применения больших его доз или использования нагрузочной дозы.

При применении фулвестранта в дозе, способной вызвать ответ на терапию (250 мг/мес внутримышечно — в/м), достижение равновесных его концентраций может произойти после введения 3–6 доз. Однако более быстрое достижение равновесной концентрации препарата возможно при использовании его в режиме с нагрузочной дозой. Применение такого подхода даже в отсутствие увеличения долгосрочной эффективности может способствовать получению более выраженного непосредственного эффекта.

Несомненный интерес вызывают ответы на 2 вопроса: существует ли дозозависимость эффективности фазлодекса в отличие от других эндокринных препаратов и есть ли зависимость между усилением реализации побочных эффектов и дозой используемого препарата.

В исследовании SWOG, завершеном в 2009 г., постменопаузальные пациентки с прогрессирующим РМЖ были рандомизированы на 2 группы. Больные 1-й группы получали анастрозол, 2-й — комбинацию анастрозол + фазлодекс в дозе 500 мг.

В аналогичном исследовании, проведенном в Великобритании и включившем 750 больных распространенным гормонопозитивным РМЖ, на-

ходившихся в периоде постменопаузы (SOFEA — Study Of Faslodex, Exemestane and Arimidex), сравнивали 3 группы пациенток. Больные получали терапию только фулвестрантом, фулвестрант в комбинации с анастрозолом или только экземестан. В обоих исследованиях фулвестрант использовали в режиме с нагрузочной дозой: 500 мг в 0-й день, 250 мг в 14-й и 28-й дни, далее 250 мг 1 раз в 28 дней.

При оценке результатов протокола SOFEA оказалось, что время до прогрессирования было одинаковым в обеих группах (3,4 мес). Показатели общего объективного ответа, клинического благополучия, а также общая выживаемость также оказались схожими (33,9 и 34,5% соответственно). В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EFECT приняли участие 693 постменопаузальные пациентки с рецепторопозитивным РМЖ и прогрессированием, отмеченным на фоне приема нестероидных ИА. Больные были рандомизированы на подгруппы, в которых использовали экземестан и фазлодекс в режиме с нагрузочной дозой 500 мг. Объективный ответ был достигнут в 7,4 и 6,7% ( $p=0,7364$ ), клиническая ремиссия — в 32,2 и 31,5% ( $p=0,8534$ ) случаев, медиана времени до прогрессирования составила 3,7 и 3,7 мес ( $p=0,6531$ ), медиана ответа — 13,5 и 9,8 мес при медиане продолжительности ремиссии 9,3 и 8,3 мес соответственно. При этом оба препарата зарекомендовали себя эффективными в отношении висцеральных метастазов (29,1 и 29,2%) и характеризовались схожим профилем безопасности. Следует также отметить, что при увеличении дозы фазлодекса новых побочных эффектов зафиксировано не было.

Несомненный интерес вызывает работа C.D. Moussalem et al. Авторы провели ретроспективный анализ двухлетних результатов различного применения фазлодекса в группе, включавшей 157 больных метастатическим РМЖ. В 122 случаях пациентки получали препарат в дозе 250 мг в/м каждые 28 дней, в 35 — фазлодекс вводили в нагрузочной дозе 500 мг в/м в 1, 15 и 28-й дни, затем по 250 мг каждые 28 дней. Критериями оценки служили объективная эффективность (полная ремиссия + частичная ремиссия), стабилизация или прогрессирование заболевания, время до развития эффекта и его длительность. Группы не различались по возрасту, морфологическому типу и степени злокачественности опухоли, Нег-2-, РЭ- и РП-статусу, числу и типу ранее проведенных режимов химиотерапии ( $p > 0,05$ ). Пациенткам 2-й группы статистически достоверно было проведено больше линий предшествующей эндокринотерапии ( $p=0,0159$ ). В среднем больные 2-й группы получили по 5 (1–18) введений фазлодекса, а пациентки 1-й группы — по 3 (1–25;  $p=0,0169$ ). Ответ на лечение был

достигнут у 14 % больных 1-й и у 18 % — 2-й группы. Контроля над болезнью (полная ремиссия + частичная ремиссия + стабилизация) удалось добиться у 37,7 % больных 1-й и у 38 % — 2-й группы. Время до развития эффекта в 1-й группе составило 10 (6–32), во 2-й — 8 (4–20) нед. Длительность эффекта также была сопоставимой: 15,5 (4–84) и 12 (2–96) нед соответственно. Таким образом, статистически достоверных различий между группами не зафиксировано. При этом значимого увеличения частоты возникновения побочных эффектов авторами не отмечено.

Результаты протокола CONFIRM позволили получить достоверный ответ, касающийся дозозависимой эффективности фазлодекса. В ходе исследования выявлено статистически значимое снижение риска прогрессирования заболевания на 20 % у пациенток, получавших терапию фазлодексом в дозе 500 мг, по сравнению с таковым у больных, принимавших препарат в дозе 250 мг. При этом 34 % больных, получавших препарат в дозе 500 мг, остаются живы в течение года без прогрессирования заболевания по сравнению лишь с 25 % пациенток в группе с использованием фазлодекса в дозе 250 мг, а риск смерти при повышении дозы снижается на 16 %. Профиль переносимости был одинаковым в обеих группах, т.е. при увеличении дозы препарата развития новых побочных эффектов не наблюдалось. Это позволило определить дозу 500 мг в качестве более предпочтительной для дальнейшего применения.

Фулвестрант обладает потенциалом, который весьма привлекателен для использования препарата и в неoadъювантной терапии [18, 19].

В исследовании NEWEST (Neoadjuvant Endocrine therapy for Women with Estrogen-Sensitive Tumors — неoadъювантная эндокринная терапия у пациенток с эстрогеночувствительными опухолями) проведено сравнение результатов применения высоких доз фулвестранта (500 мг/сут в 0-й день, 500 мг/сут в 14-й день 1-го месяца и далее 500 мг/мес в общей сложности в течение 4 мес) и дозы 250 мг/мес у постменопаузальных пациенток с метастатическим РМЖ, у которых проведение предшествующей эндокринной терапии оказалось неэффективным.

Еще одно предоперационное исследование было посвящено сравнению эффективности применения однократной дозы фулвестранта (500 мг), анастрозола (1 мг/сут в течение 14–21 дней) и комбинации фулвестранта с анастрозолом у больных гормонопозитивным РМЖ, находившихся в периоде постменопаузы.

В продолжающемся в настоящее время протоколе рандомизированных исследований проводят

сопоставление эффективности использования однократной дозы фулвестранта (750 мг) и тамоксифена (20 мг/сут в течение 14–16 дней) в качестве неoadъювантной терапии РМЖ у пременопаузальных пациенток.

Следующим этапом изучения возможностей препарата была оценка эффективности его комбинаций с лекарственными формами молекулярно-направленного действия. Теоретической основой данного направления явилось несколько следующих экспериментально установленных закономерностей:

1) взаимодействие РЭ с рецептором ростовых факторов 2-го типа может способствовать возникновению устойчивости к эндокринотерапии;

2) длительная экспозиция фазлодекса в культуре клеток РМЖ приводит к повышению экспрессии рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)/Her-2;

3) использование комбинации фулвестранта и трастузумаба сопровождается более значимым влиянием, оказываемым на клетки РМЖ, экспрессирующим как РЭ, так и Her-2 [4, 6]. Добавление к фазлодексу пертузумаба приводило к значительному усилению противоопухолевой активности ( $p < 0,001$ ) за счет реализации изменения путей фосфорилирования РЭ и коактиватора A<sup>1</sup>B<sup>1</sup>, а также блокады РЭ-индуцированной транскрипции, приводящей к подавлению пролиферативной активности клеток.

В рандомизированном исследовании II фазы Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group — ECOG) ECOG 4101 осуществляют сравнение эффективности применения комбинаций фулвестранта в дозе 250 мг/мес с гефитинибом и анастрозола с гефитинибом в качестве терапии 1-й или 2-й линии у 204 пациенток с гормонопозитивным распространенным РМЖ, находящихся в периоде постменопаузы.

Другое рандомизированное исследование II фазы посвящено сравнению эффективности использования трастузумаба, фулвестранта и комбинации трастузумаб + фулвестрант у постменопаузальных пациенток с РЭ- и Her-2-позитивным распространенным РМЖ. В исследовании II фазы (CALGB) проводят оценку эффективности применения фулвестранта в комбинации с лапатинибом — двойным киназным ингибитором, блокирующим как EGFR, так и Her-2-рецептор. Протокол предусматривает проведение оценки эффективности использования комбинаций фулвестранта (режим с нагрузочной дозой) с лапатинибом (1250 мг/сут) и плацебо у постменопаузальных больных с РЭ- и Her-2- или EGFR-позитивным распро-

страненным РМЖ, которые получали предшествующую терапию ИА. Последующая II фаза будет посвящена оценке результатов применения фулвестранта в сочетании с ингибитором фанезил-трансферазы типифарнибом у постменопаузальных пациенток с распространенным РМЖ и наличием

рецепторов к стероидным гормонам, проведение у которых предшествующей эндокринной терапии I-й линии оказалось неэффективным.

В заключение хотелось бы отметить, что следующий этап эндокринотерапии РМЖ, вероятно, пройдет под влиянием фулвестранта.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Parker M.G. Action of «pure» antiestrogens in inhibiting estrogen receptor action. *Breast Cancer Res Treat* 1993;26:131–7.
2. Dauvois S., White R., Parker M.G. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. *J Cell Sci* 1993;106(Pt 4):1377–88.
3. Bross P., Baird A., Chen G. et al. Fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:4309–17.
4. Shim W.S., Conaway M., Masamura S. et al. Estradiol hypersensitivity and mitogen-activated protein kinase expression in long-term estrogen deprived human breast cancer cells in vivo. *Endocrinology* 2000;141:396–405.
5. Chan C.M., Martin L.A., Johnston S.R. et al. Molecular changes associated with the acquisition of oestrogen hypersensitivity in MCF-7 breast cancer cells on long-term oestrogen deprivation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;81:333–41.
6. Martin L.-A., Farmer I., Johnston S.R.D. et al. Enhanced estrogen receptor (ER) a, ERBB2, and MAPK signal transduction pathways operate during the adaptation of MCF-7 cells to long term estrogen deprivation. *J Biol Chem* 2003;278:30458–68.
7. Jeng M.H., Shupnik M.A., Bender T.P. et al. Estrogen receptor expression and function in long-term estrogen-deprived human breast cancer cells. *Endocrinology* 1998;139(10):4164–74.
8. Howell A. Fulvestrant ('Faslodex'): current and future role in breast cancer management. *Crit Reviews Oncol/Hematol* 2006;57:265–73.
9. Steger G., Bartsch R., Wenzel C. et al. Fulvestrant (Faslodex®) in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82 (Suppl 1):104; abstr 437.
10. Howell A., Robertson J.F., Quaresma Albano J. et al. Fulvestrant, formerly ICI 182 780, is as effective as Anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:3396–403.
11. Ingle J.N., Rowland K.M., Suman V.J. et al. Evaluation of fulvestrant in women with advanced breast cancer and progression on prior aromatase inhibitor therapy: a phase II trial of the North Central Cancer Treatment Group. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 (Suppl 1):38; abstr 409.
12. Perey L., Paridaens R., Nole F. et al. Fulvestrant (Faslodex™) as hormonal treatment in postmenopausal patients with advanced breast cancer (ABC) progressing after treatment with tamoxifen and aromatase inhibitors: update of a phase II SAKK trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(Suppl 1):6048.
13. Howell A., Robertson J.F., Abram P. et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1605–13.
14. Robertson J.F., Nicholson R.I., Bundred N.J. et al. Comparison of the short-term biological effects of 7alpha-9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentylsulfanyl)-nonyl.estra-1,3,5, (10)-triene-3,17beta-diol (Faslodex) versus tamoxifen in postmenopausal women with primary breast cancer. *Cancer Res* 2001;61:6739–46.
15. Osborne C.K., Pippen J., Jones S.E. et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386–95.
16. Bauerschlag D.O., Schem C., Jonat W. et al.; University of Schleswig–Holstein, Kiel, Germany. Clinical experience using fulvestrant in hormone responsive metastatic breast cancer. *ASCO* 2006; abstr 10749.
17. Petruzella L., Zimovjanova M., Konopasek B. et al. Fulvestrant in postmenopausal women with metastatic breast cancer progressing on prior endocrine therapy — updated results from an expanded access programme. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl 3):136.
18. Robertson J.F.R., Semiglazov V., Gee J.M., Armstrong J. Effects of fulvestrant in premenopausal women with oestrogen receptor-positive primary breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2004;2:73; abstr 59.
19. Piccart-Gebhart M.J., Loi S.M. Fulvestrant — ready to start its journey in the breast cancer adjuvant endocrine world. *Eur J Cancer* 2005;41:341–3.
20. Osborne C.K., Coronado-Heinsohn E.B., Hilsenbeck S.G. et al. Comparison of the effects of a pure steroidal antiestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:746–50.
21. Robertson J.F., Howell A., Gorbunova V.A. et al. Sensitivity to further endocrine therapy is retained following progression on first-line fulvestrant. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92(2):169–74.
22. Robertson J.F., Osborne C.K., Howell A. et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2003;98(2):229–38.
23. Agrawal A., Hannon R.A., Cheung K.L. et al. Bone turnover markers in postmenopausal breast cancer patients treated with fulvestrant. *ASCO* 2006; abstr 680.
24. Steger G., Bartsch R., Wenzel C. et al. Fulvestrant (FUL) and goserelin (GOS) in premenopausal women with advanced, hormone-sensitive breast cancer: A pilot study. *J Clin Oncol* 2005;23:55; abstr 708.
25. Piccart-Gebhart M.J., Loi S.M. Fulvestrant — ready to start its journey in the breast cancer adjuvant endocrine world. *Eur J Cancer* 2005;41:341–3.
26. Buzdar A.U. Fulvestrant — a novel estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer. *World J Surg Oncol* 2008;1(6):128.

### Видеохирургия в диагностике, лечении и оценке эффективности лечения пациенток с опухолями яичников

**Т.М. Кочоян, Д.В. Комов, И.Г. Комаров, Р.А. Керимов, А.И. Беришвили, А.В. Логачев, И.В. Высоцкая**  
*Отделение хирургической диагностики опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

*Контакты: Игорь Геннадьевич Комаров komarovig@mail.ru*

*Проанализированы преимущества применения видеолaparоскопических операций при опухолях яичников, выполняемых как с целью осуществления дифференциальной диагностики первичных заболеваний опухолевой и неопухолевой природы, так и для оценки эффективности проведенного лечения и диагностики рецидива.*

**Ключевые слова:** *опухоли яичников, видеохирургия, диагностическая лапароскопия*

#### Videosurgery in the diagnosis, treatment, and evaluation of its efficiency in patients with ovarian tumors

**T.M. Kochoyan, D.V. Komov, I.G. Komarov, R.A. Kerimov, A.I. Berishvili, A.V. Logachev, I.V. Vysotskaya**  
*Department for Surgical Diagnosis of Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,  
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper analyzes the benefits of laparoscopic videosurgery for ovarian tumors, performed for both the differential diagnosis of primary tumor and non-tumor diseases and the evaluation of treatment efficiency and the diagnosis of a recurrence.*

**Key words:** *ovarian tumors, videosurgery, diagnostic laparoscopy*

#### Введение

Проблема диагностики и лечения опухолей яичников до настоящего времени остается актуальной. Статистические данные высоких показателей заболеваемости и смертности (192,4 тыс. новых случаев злокачественных новообразований яичников в год и более 114,2 тыс. смертей) требуют внедрения новых подходов к диагностике и лечению данной категории онкологических больных. При этом I–II стадии заболевания диагностируют лишь у трети (31,9%) впервые выявленных больных, в то время как распространенные формы составляют 68,1% наблюдений [1].

Современные возможности использования разнообразных методов лечения (хирургический, химиотерапевтический, лучевой и иммунотерапевтический), относительно высокая чувствительность большинства эпителиальных опухолей к противоопухолевым препаратам при 1-й линии терапии создают предпосылки для длительного лечения больных раком яичников (РЯ) [2–5]. Необходимость замены одного вида терапии другим предполагает развитие оптимальных методов для осуществления точной диагностики первичной опухоли и ее реци-

дивов. Ведущими методами дооперационной диагностики опухолевых образований яичников являются гинекологический осмотр, ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ), определение уровня маркера СА-125 в сыворотке крови, рентгеновская и магнитно-резонансная томография (МРТ) [6–8]. Информативность данных методов высока, однако без выполнения диагностической лапароскопии, позволяющей получить морфологическую верификацию опухоли, определить местную распространенность и отдаленные метастазы в брюшной полости, выбор правильной тактики лечения невозможен. Так, К.В. Clough et al. [9] опубликовали данные об информативности применения при подозрении на РЯ диагностической лапароскопии. У 58 (70%) из 83 больных диагноз подтвердился, при этом в 24 (41,4%) случаях процесс был признан нерезектабельным, лечение начинали с проведения неoadъювантной химиотерапии (ХТ). У 30% пациенток РЯ обнаружен не был, несмотря на наличие у них высокого уровня маркера СА-125 и ультразвуковых признаков РЯ. Большинство больных РЯ на I этапе получают комбинированное лечение. Обычно ХТ больным РЯ проводят

до достижения у них клинической ремиссии, т. е. до нормализации уровня СА-125 и подтверждения отсутствия опухоли при УЗКТ. Эффективность такой оценки довольно высока, однако выполнение диагностической лапароскопии с забором смывов с брюшины и множественной биопсии для морфологического исследования позволяет либо подтвердить ремиссию, либо обнаружить остаточную опухоль, что в свою очередь предполагает продолжение лечения [10]. При проведении сравнительного анализа продолжительности клинической ремиссии и ремиссии, подтвержденной при лапароскопии, выявлена достоверная разница. Безрецидивный период при клинической ремиссии составил 12,2 мес, а при ремиссии, подтвержденной с помощью данных лапароскопии, — 19,6 мес [9]. Таким образом, неинвазивные методы диагностики не всегда позволяют точно оценить результаты лечения, что приводит к выбору ошибочной тактики ведения и к сокращению тем самым безрецидивного периода в связи с неполноценным лечением. Подобные диагностические ошибки обуславливают рост числа химиорезистентных опухолей, плохо реагирующих впоследствии на проведение очередных линий терапии.

Таким образом, применение видеохирургии при опухолях и опухолевидных образованиях яичников позволяет провести первичную диагностику некоторых новообразований яичников и матки, дифференциальную диагностику патологических процессов в маточных трубах, яичниках, матке и смежных органах, а также уточняющую диагностику, дающую возможность более четко определить локализацию, размеры, анатомическую форму опухоли, а при выполнении биопсии из опухоли и различных участков брюшины — ее гистологическое строение и степень распространения. При доброкачественных опухолях лапароскопический доступ обеспечивает возможность проведения оперативного вмешательства в любом объеме. Кроме того, видеолапароскопию выполняют в целях осуществления контроля над полнотой клинической ремиссии, достигнутой после ХТ.

### Материалы и методы

Нами выполнено 287 видеолапароскопических операций у больных с опухолями яичников. Возраст пациенток варьировал от 19 до 72 лет (в среднем 43,6 года). Всем больным до операции, помимо стандартного обследования, проводили определение уровня опухолевого маркера СА-125. Лапароскопические операции являлись заключительным этапом диагностического алгоритма. Основные цели выполнения данного вида операций включали подтверждение или опровержение клиническо-

го диагноза, проведение дифференциальной диагностики между первичным, метастатическим и доброкачественным поражением яичников, оценку распространенности опухолевого процесса, получение материала для цитологического гистологического исследования, определение возможности осуществления радикальной операции.

### Результаты

Первичное эндоскопическое исследование было выполнено у 197 (68,6%) пациенток с клиническим диагнозом РЯ. В 63 (21,9%) случаях больным проводили комбинированное лечение по поводу РЯ, для оценки эффективности лечения и подтверждения морфологической ремиссии осуществляли лапароскопическое вмешательство. Поводом для проведения лапароскопического вмешательства у 27 (9,5%) пациенток, ранее получивших комбинированное и/или комплексное лечение, явилось подозрение на рецидив заболевания, обусловленное данными гинекологического осмотра, исследования уровня маркера СА-125 и УЗКТ.

Среди оперированных больных 2 лапаротомии ранее перенесли 23 (8%) пациентки, 1 — 61 (21,2%), лапароскопию — 42 (14,6%).

Объем оперативного вмешательства зависел от возраста больной, размера опухоли, желая пациентки сохранить детородную функцию и, безусловно, от результатов срочного гистологического исследования.

У 114 (57,9%) из 197 пациенток, подвергшихся первичной диагностической лапароскопии, при выполнении срочного гистологического исследования данных, подтверждающих наличие злокачественной опухолевой патологии, получено не было, в связи с чем объем операции из диагностической лапароскопии перешел в лечебную. В 56 (49,1%) случаях выполнена овариэктомия, из них у 33 (28,9%) пациенток — в сочетании с биопсией другого яичника.

Результаты планового гистологического исследования опухолей показали следующее: зрелые тератомы выявлены у 4 (42,1%), цистаденомы — у 29 (25,4%), эндометриоидные кисты — у 23 (20,2%), кисты желтого тела — у 17 больных. Ни в одном случае не потребовалось осуществления конверсии. В послеоперационном периоде у 2 (1,75%) пациенток наблюдалось осложнение в виде инфильтрации, возникшего в области послеоперационной раны при удалении дермоидных кист больших размеров, разрешившееся консервативно. У остальных больных послеоперационный период протекал без осложнений. Прием наркотических анальгетиков в первые сутки после операции потребовался 23 (24%) пациенткам, 83 (72,8%) женщины были от-

пущены из клиники на вторые сутки после операции.

### Видеолапароскопия в первичной диагностике РЯ

Первичное лапароскопическое исследование было проведено у 197 пациенток с клиническим диагнозом РЯ. Критериями отбора больных служили повышение уровня маркера СА-125 выше дискретного в 2 раза и более, выявление в яичниках при гинекологическом осмотре, а также по данным УЗКТ и/или КТ образований солидного или кистозно-солидного строения, а также обнаружение новообразований в яичниках по данным комплексного обследования при наличии в анамнезе других онкологических заболеваний.

У 114 (57,9%) больных выявлены доброкачественные опухоли яичников. У 74 (38,1%) пациенток диагностирован РЯ, из них у 13 (17,6%) опухолевый процесс локализовался в пределах яичников и у 61 (82,4%) отмечена диссеминация процесса. В 9 (4,6%) случаях имело место метастатическое поражение яичников: метастазы рака желудка (РЖ) обнаружены у 4, рака молочной железы (РМЖ) — у 5 больных.

В нашем исследовании при первичной диагностике метастазы РЯ выявлены у 61 (73,5%) из 83 пациенток. Локализация метастазов представлена в табл. 1.

Морфологическое исследование материала, взятого во время осуществления лапароскопии у больных со злокачественными опухолями яичников, является одним из важных моментов, направленных как на уточнение структуры опухоли, так и на оценку возможности выполнить после срочного гистологического исследования радикальную или циторедуктивную операцию. У всех 83 пациенток диагноз РЯ подтвержден морфологически после проведения эндоскопической операции, при этом первичное поражение яичников выявлено у 74 (89%), метастатическое их поражение — у 9 (11%) больных. Результаты морфологического исследования биоптата, выполненного лапароскопическим методом, представлены в табл. 2.

У пациенток с пограничными опухолями осуществление операции продолжено в лапароскопическом варианте, во всех случаях выполнены тубоовариэктомия с пораженной стороны, резекция контралатерального яичника, удаление большого сальника.

Распределение больных РЯ по стадиям на основании данных, полученных при лапароскопии, представлено на рисунке.

Двенадцати пациенткам с I и II стадиями выполнена конверсия, объем операции расширен до надвлагалищной ампутации матки с придатками, оментэктомии. У 16 (21,6%) больных с нали-

**Таблица 1.** Локализация метастазов при первичной диагностике

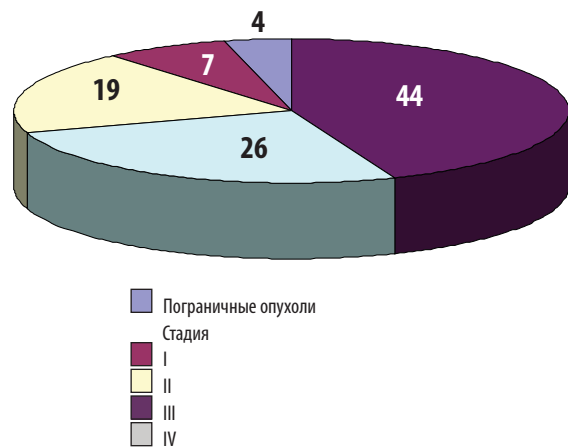
Локализация метастазов	Число больных	
	абс.	%
Висцеральная и париетальная брюшина	24	39,4
Большой сальник	6	9,8
Тазовые и парааортальные лимфатические узлы	5	8,2
Печень	8	13,1
Сочетание $\geq 2$ локализаций	18	29,5
Всего...	61	100

**Таблица 2.** Результаты морфологического исследования опухоли яичников

Гистологическая форма опухоли	Число больных	
	абс.	%
Серозный рак	53	71,6
Муцинозный рак	11	14,9
Эндомиоидный рак	6	8,1
Светлоклеточный рак	1	1,4
Пограничные опухоли	3	4,0
Всего...	74	100

чием диссеминированного опухолевого процесса в брюшной полости и малом тазу осуществление конверсии потребовалось для выполнения циторедуктивной операции в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками и резекции большого сальника.

В 43 (58,1%) случаях лечение начинали с проведения неоадьювантной ХТ для достижения частичной регрессии опухоли, так как по данным лапароскопии выполнение циторедуктивной операции на I этапе комбинированного лечения было признано нецелесообразным. Благодаря минимальной травматичности лапароскопических операций и быстрой нормализации состояния больных лечение большинства пациенток было начато на 3–4-е сутки после операции.



Распределение больных по стадиям (%)

В нашей работе у 9 (4,6%) пациенток диагностировано метастатическое поражение яичников: в 5 (2,53%) наблюдениях выявлены метастазы РМЖ, в 4 (2%) — метастазы РЖ. В группе больных с метастазами РЖ при ультразвуковом исследовании (УЗИ) обнаружено двустороннее поражение яичников и наличие незначительного (в среднем около 200 мл) количества выпота в брюшной полости. Уровень опухолевого маркера СА-125 при этом был повышен в 3–4 раза (максимальное значение — 142,8 Ед/мл).

У 4 (2%) пациенток с клиническим диагнозом РЯ после выполнения лапароскопической операции первичный диагноз был опровергнут. При морфологическом исследовании обнаружены метастазы РМЖ. Выпота в брюшной полости и диссеминации ни в одном случае не наблюдалось. При дальнейшем обследовании, включавшем проведение маммографии, диагноз РМЖ был подтвержден. Следует отметить, что во всех наблюдениях также установлено повышение уровня опухолевого маркера СА-125 (максимальное значение — 1655,4 Ед/мл). В большинстве случаев операция была завершена эндоскопическим доступом. Исключение составила только 1 больная, которой потребовалось выполнение минилапаротомии (разрез 10 см) в связи с удалением опухоли больших размеров.

Средняя продолжительность операции с учетом времени проведения срочного гистологического исследования составила  $46,8 \pm 11,6$  мин. Во всех наблюдениях отмечена незначительная ( $\geq 50$  мл) кровопотеря. В послеоперационном периоде прием наркотических анальгетиков потребовался больным лишь в первые сутки. Послеоперационный койко-день у пациенток составил  $3,7 \pm 0,5$ .

Таким образом, выполнение оперативной лапароскопии у больных с первичным клиническим диагнозом РЯ позволило в 114 (57,9%) наблюдениях

опровергнуть злокачественность процесса и провести операцию в необходимом объеме без осуществления конверсии. В 9 (4,6%) случаях удалось подтвердить метастатическое поражение яичников с указанием на первичную локализацию первичного очага. У 74 (38%) пациенток диагноз РЯ подтвердился, при этом были определены его морфологическая характеристика и распространенность опухолевого процесса, что позволило в 28 (14,2%) случаях оценить резектабельность опухоли уже на I этапе.

### Видеолапароскопия в оценке эффективности проведенного лечения больных РЯ

Большинство больных РЯ на I этапе получают комбинированное лечение: циторедуктивную операцию в различном объеме и поли-ХТ — до достижения клинической ремиссии, т. е. до нормализации уровня маркера СА-125 и до подтверждения информации об отсутствии опухоли при гинекологическом осмотре и по данным УЗИ. При наличии остаточных опухолевых образований в брюшной полости необходимо решить вопрос о целесообразности продолжения ХТ или проведении динамического наблюдения. Осуществление видеохирургических вмешательств с выполнением смывов из брюшной полости, взятием множественной биопсии из остаточной опухоли и/или брюшины позволяет либо подтвердить ремиссию, либо опровергнуть ее.

Критериями отбора были нормализация уровня маркера СА-125 после проведенного лечения, отсутствие признаков заболевания при гинекологическом осмотре, отсутствие или уменьшение видимых проявлений заболевания по данным УЗИ. При осуществлении всех видеолапароскопических операций обязательным было выполнение биопсии брюшины вне зависимости от визуального ее изменения, забор смывов из брюшной полости, биопсия/удаление остаточных опухолевых узлов.

Четырнадцать (22,2%) пациенток подвергались выполнению лапароскопии неоднократно. Время от наступления клинической ремиссии до осуществления диагностической видеолапароскопии в среднем составило 32,8 дня. Выполнение видеолапароскопии у 43 (68,2%) больных, ранее получивших лечение, позволило морфологически подтвердить ремиссию заболевания, а у 20 (31,8%) пациенток при морфологическом исследовании биоптатов с брюшины и смывов из брюшной полости были обнаружены клетки рака.

В 35 (55,5%) случаях лечение начинали с проведения различных видов циторедуктивных операций (надвлагалищная ампутация/экстирпация матки с придатками, резекция/удаление большого сальника) с последующим назначением ХТ.

У 23 (36,5%) пациенток хирургический этап лечения осуществляли между проведением нео- и адьювантных курсов ХТ. В 5 (8%) случаях лечение было начато с применения неoadьювантной ХТ (до 9 курсов). После лечения зарегистрировано снижение уровня маркера СА-125 до нормальных значений, уменьшение размеров опухоли яичников по данным УЗИ. Лапароскопически решали вопрос о возможности проведения циторедуктивной операции, при этом в 3 случаях в связи с отсутствием диссеминации были выполнены экстирпация матки с придатками и оментэктомия, а 2 больным — предложено продолжение лекарственного лечения.

Только у 2 (8,7%) из 23 пациенток в группе с проведением операции между курсами ХТ не было получено морфологического подтверждения ремиссии, тогда как у больных, лечение которых начинали с выполнения циторедуктивной операции с последующим использованием ХТ, наличие активной опухолевой ткани было выявлено в 13 (37%) из 35 случаев.

Таким образом, использование методов эндоскопической хирургии позволило 31,8% пациенток с наличием активных метастазов брюшной полости избежать динамического наблюдения, а 22 (62,9%) из 35 больных — выполнить циторедуктивную операцию.

#### **Видеолапароскопия в диагностике рецидива РЯ**

Для большинства клиницистов бесспорным является тот факт, что после окончания первичного лечения и достижения ремиссии у больных РЯ высока вероятность развития рецидива заболевания. У подавляющего большинства пациенток с III–IV стадиями заболевания после достижения клинической ремиссии возникновение рецидива опухоли наблюдалось в сроки от 10 до 14 мес. По временному параметру различают ранние рецидивы, или продолженный рост опухоли (ремиссия <6 мес), и поздние рецидивы (ремиссия >6 мес). Больные, находящиеся в клинической ремиссии, нуждаются в длительном мониторинге, включающем проведение гинекологического осмотра, выполнение УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза и осуществление динамического контроля за уровнем опухолевого маркера СА-125. В результате проведенного клинического исследования выявлено, что, несмотря на отсутствие клинических симптомов, у большинства пациенток в сроки 10–18 мес после первичной комбинированной терапии отмечено повышение уровня СА-125 и/или подозрение на рецидив заболевания, обусловленное данными УЗИ (табл. 3).

Повышение уровня опухолевого маркера СА-125 в сыворотке больных стало причиной появления подозрений на наличие рецидива заболева-

**Таблица 3.** Результаты неинвазивных (УЗКТ) методов диагностики рецидива

Локализация рецидива	Число больных	
	абс.	%
Отсутствие рецидива	5	18,5
Малый таз	12	44,4
Забрюшинные лимфатические узлы	2	7,4
Паренхима печени	1	3,7
Сочетание > 2 локализаций	7	26
Всего...	27	100

ния. Только у 5 (18,5%) из 27 пациенток содержание маркера оставалось в пределах нормы. У 7 (26%) больных уровень СА-125 не превышал 100 Ед/мл, а у 15 — варьировал от 100 до 1000 Ед/мл.

В связи с отсутствием объективных данных о рецидиве заболевания лапароскопические операции выполняли с целью подтверждения диагноза и оценки распространенности опухолевого процесса. Критериями отбора служили повышение уровня маркера СА-125 выше дискретного в  $\geq 2$  раза при отсутствии проявлений заболевания по данным УЗКТ, нормальный уровень СА-125 при наличии очаговых образований в брюшной полости, полости малого таза и забрюшинном пространстве, а также возможное сочетание указанных признаков.

Использование лапароскопических операций у больных с подозрением на рецидив РЯ в 21 (77,7%) случае способствовало выявлению морфологически подтвержденного рецидива. У 6 (22,3%) пациенток наличие рецидива не удалось подтвердить ни лапароскопически, ни с помощью данных морфо-

**Таблица 4.** Результаты лапароскопии

Характеристика уровня СА-125 и данных УЗКТ	Число больных	Результаты лапароскопии		Группа
		рецидив	без рецидива	
СА-125 > N УЗИ негативное	6 (22,2)	2 (33,3)	4 (66,7)	1-я
СА-125 = N УЗИ позитивное	5 (18,5)	3 (60)	2 (40)	2-я
СА-125 > N УЗИ позитивное	16 (59,3)	16 (100)	—	3-я
Всего...	27 (100)	21 (77,8)	6 (22,2)	

**Примечание.** Представлено число больных (в скобках — процент). N — норма.



логического исследования биоптата брюшины и смывов брюшной полости (табл. 4).

В 1-й группе у 2 (33,3%) больных при выполнении лапароскопии выявлены множественные метастазы по париетальной и висцеральной брюшине белесоватого цвета, размерами от 0,2 до 0,5 см в диаметре, наблюдалось незначительное количество асцитической жидкости в брюшной полости (до 300 мл). У обеих пациенток рецидив заболевания подтвержден морфологически, рекомендовано ХТ-лечение. В 4 (66,7%) случаях признаков заболевания обнаружено не было — как по визуальным данным, так и по результатам морфологического исследования (забор смыва из полости малого таза, множественная биопсия из различных участков париетальной брюшины). Этим пациенткам рекомендовано динамическое наблюдение.

Во 2-й группе у 3 (60%) женщин обнаружен рецидив заболевания, у 2 из них выявлено наличие свободной жидкости в брюшной полости. Во всех случаях отмечена диссеминация по париетальной и висцеральной брюшине. Размеры диссеминатов варьировали от 0,5 до 2 см, они имели белесоватый цвет и плотную консистенцию. Пациенткам выполнена множественная биопсия узловых образований, проведено цитологическое исследование выпота в брюшной полости. Рецидив был морфологически верифицирован, больным рекомендовано проведение ХТ. У 2 пациенток наличие рецидива не подтвердилось. Больные оставлены под динамическим наблюдением.

В 3-ю группу входили 16 (59,3%) пациенток, наличие рецидива у них было подтверждено мор-

фологически. Больным рекомендовали проведение лекарственного лечения с последующим удалением рецидивной опухоли.

Таким образом, применение видеохирургического метода в 21 (77,8%) случае позволило установить рецидив заболевания и незамедлительно начать специальное лечение, а в 6 (22,2%) — опровергнуть наличие рецидива, благодаря чему больные избежали проведения необоснованного лечения.

### Заключение

Использование методов оперативной лапароскопии у больных с первичным клиническим диагнозом РЯ позволило более чем в половине случаев опровергнуть злокачественность процесса и выполнить операцию в необходимом объеме без осуществления конверсии, у 4,6% пациенток — подтвердить метастатическое поражение яичников с указанием на первичную локализацию опухоли, у 38% — установить диагноз РЯ, а у 14,2% — оценить резектабельность опухоли на I этапе. У трети (31,8%) больных, находящихся под динамическим наблюдением, применение данного метода способствовало выявлению метастатического поражения брюшной полости и своевременному проведению лекарственной терапии. Видеохирургические операции имели высокую диагностическую ценность, благодаря их выполнению у 21 (77,8%) больной удалось установить наличие рецидива заболевания и в кратчайшие сроки начать специальное лечение, а у 6 (22,2%) — избежать проведения необоснованного лечения при неподтвержденном рецидиве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 году. М., 2004; с. 107–8.
2. Горбунова В.А. Современные возможности лекарственной терапии рака яичников. В кн.: Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001; с. 92–115.
3. Жордания К.И. Роль опухлеассоциированных маркеров в диагностике и лечении рака яичников. В кн.: Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001; с. 58–65.
4. Кузнецов В.В., Блюменберг А.Г. Возможности хирургического метода в комбинированном лечении рака яичников. В кн.: Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001; с. 66–76.
5. Mcknight E., Look K.Y. The surveillance of the patient with epithelial ovarian cancer following primary chemotherapy. J Gynecol Oncol 2001;6:1571–84.
6. Адамян Л.В., Фанченко Н.Д., Алексеева М.Л. Диагностическая значимость определения онкомаркеров СА-125, СА-19-9 и РСА в гинекологии. Методологические рекомендации. М., 1994; с. 56–8.
7. Антошечкина Е.Т. Особенности клиники и факторы прогноза при злокачественных опухолях яичников у женщин молодого возраста. В кн.: Диагностика и лечебная тактика при ранних формах злокачественных опухолей яичников. М., 1984; с. 121–4.
8. Блюменберг А.Г., Чекалова М.А., Коробейников А.П., Кузнецов В.В. Клиническое значение ультразвуковой диагностики и опухлеассоциированного маркера СА-125 при рецидивах рака яичников. Ультразвук диагност акуш, гинекол педиатр 1999 (2):135–7.
9. Clough K.B., Ladonne I.M., Nos C. et al. I/Second-look for ovarian cancer laparoscopy or laparotomy? Prospective comparative study. J Gynecol Oncol 1999;72:411–7.
10. Gadducci A., Laccioni P., Fanucchi A. Surgical cytoreduction during second-look laparotomy in patients with advanced ovarian cancer. Anticancer Res 2000;19:59–64.

# Достижение полной морфологической регрессии при применении трастузумаба у больных неоперабельным местно-распространенным Her-2+ раком молочной железы

К.Р. Зейналова, Я.В. Вишневская, И.П. Ганьшина

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Камала Руфатовна Зейналова [katka80@yahoo.com](mailto:katka80@yahoo.com)

**Цель исследования** — оценка эффективности (морфологическая полная регрессия опухоли — мПР, клинический эффект) и безопасности использования новых безантрациклиновых режимов неоадьювантной химиотерапии — паклитаксел + винорельбин и доцетаксел + карбоплатин в комбинации с трастузумабом — у больных с IIIa–с стадией рака молочной железы (РМЖ) с гиперэкспрессией Her-2.

**Материалы и методы.** В исследование включены 36 больных РМЖ IIIa–с стадии, получавших 4–8 циклов химиотерапии в режимах паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup> + винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> (каждые 2 нед), или паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> + винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> (каждые 3 нед), или доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 5 (каждые 3 нед), или доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 5 (каждые 3 нед) в комбинации с трастузумабом.

**Результаты.** Режим доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 5 + трастузумаб продемонстрировал высокую эффективность в сочетании с приемлемой токсичностью. У 17 (58,8%) больных была достигнута мПР. Клинический эффект составил 83,3% (4 полных эффекта и 11 частичных регрессий опухоли).

Режим паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> + винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> (каждые 3 нед) + трастузумаб эффективен и перспективен при повышении доз препаратов с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

**Ключевые слова:** гиперэкспрессия Her-2, трастузумаб, неоадьювантная терапия рака молочной железы

## Achievement of complete morphological regression in the use of trastuzumab in patients with inoperable locally advanced Her-2+ breast cancer

K.R. Zeinalova, Ya.V. Vishnevskaya, I.P. Ganshina

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

**Objective:** to evaluate the efficiency (morphological tumor complete regression (mCR), a clinical effect) and safety of the use of new anthracycline-free neoadjuvant chemotherapy regimens (paclitaxel + vinorelbine and docetaxel + carboplatin) in combination with trastuzumab in patients with Stage IIIa-c breast cancer (BC) and Her-2 hyperexpression.

**Subjects and methods.** The study enrolled 36 Stage IIIa–c BC patients receiving 4–8 cycles of a chemotherapy regimen of paclitaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) + vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>) (every 3 weeks) or docetaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) + carboplatin (AUC 5) (every 3 weeks) in combination with trastuzumab.

**Results.** The docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) + carboplatin (AUC 5) + trastuzumab regimen demonstrated a high effectiveness with acceptable toxicity. Seventeen (58.8%) patients achieved mCR. The clinical effect was 83.3% (4 complete and 11 partial tumor regressions).

The paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>) + vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>) (every 3 weeks) + trastuzumab regimen is efficacious and promising when the doses of the drugs are increased and granulocyte colony-stimulating factor used.

**Key words:** Her-2 hyperexpression, trastuzumab, neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

### Введение

Рак молочной железы (РМЖ) с гиперэкспрессией Her-2 характеризуется агрессивным течением болезни и меньшей чувствительностью к цитостатической терапии (химиотерапия — ХТ, эндокринотерапия — ЭТ, лучевая терапия — ЛТ) [1–3].

В клинической практике успешно используют трастузумаб (герцептин — рекомбинантное моноклональное антитело против Her-2). Препарат зарегистрирован в России, США и других странах.

Установлено, что трастузумаб эффективен при самостоятельном применении. Однако наиболее

впечатляющими являются результаты его клинического использования в комбинации с цитотоксической ХТ. Разработаны эффективные комбинации трастузумаба с винкаалкалоидами, таксанами при диссеминированном РМЖ. Отмечено, что добавление трастузумаба в неoadъювантные режимы лечения РМЖ с гиперэкспрессией Her-2 позволяет повысить частоту достижения морфологических полных ремиссий, являющуюся маркером увеличения длительности безрецидивной и общей выживаемости [4–6]. Тем не менее на сегодняшний день нет единого мнения о наиболее рациональных комбинациях при местно-распространенном и метастатическом Her-2+ РМЖ.

В ранних исследованиях D. Slamon et al. [7] продемонстрирована высокая эффективность комбинации доксорубицина и трастузумаба, что, вероятно, может быть объяснено высокой частотой гиперэкспрессии топоизомеразы-2 $\alpha$ , являющейся мишенью для антрациклинов [8]. Однако с учетом повышенного риска развития кардиотоксичности одновременное применение трастузумаба и доксорубицина вне рамок клинических исследований в настоящее время не рекомендуется. В более поздних работах было выявлено, что последовательное назначение ХТ и трастузумаба нерационально. Следовательно, существует необходимость в разработке режимов применения трастузумаба с ХТ без использования антрациклинов.

**Цель исследования** — изучение эффективности и безопасности сочетания трастузумаба с неантрациклинсодержащими режимами неoadъювантной ХТ у больных местно-распространенным Her-2+ РМЖ.

### Материалы и методы

В исследование включены больные в возрасте  $\geq 18$  лет с гистологически подтвержденным инфильтративным местно-распространенным РМЖ.

Для исключения вероятности развития отдаленных метастазов перед включением в исследование проводили ультразвуковую томографию (УЗТ) периферических лимфатических узлов (ЛУ), органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию грудной клетки и скинтиграфию скелета. Все увеличенные регионарные ЛУ подлежали цитологической верификации.

Перед началом лечения все пациенты должны были иметь удовлетворительные показатели функции костного мозга, печени, почек. В исследование не вошли больные, имеющие серьезные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, а также клинически значимые изменения на электрокардиограмме и при эхокардиографии — ЭхоКГ (фракция выброса левого желудочка  $\leq 50\%$ ).

У всех пациентов до начала неoadъювантного лечения иммуногистохимическим (ИГХ) методом в биопсийном материале были определены статус рецепторов эстрогена (РЭ) и прогестерона (РП), уровни Her-2 и Ki-67. В случае гиперэкспрессии Her-2++ с помощью метода флюоресцентной гибридизации *in situ* подтверждалась амплификация гена *Her-2*. Схема лечения больных представлена на рис. 1.

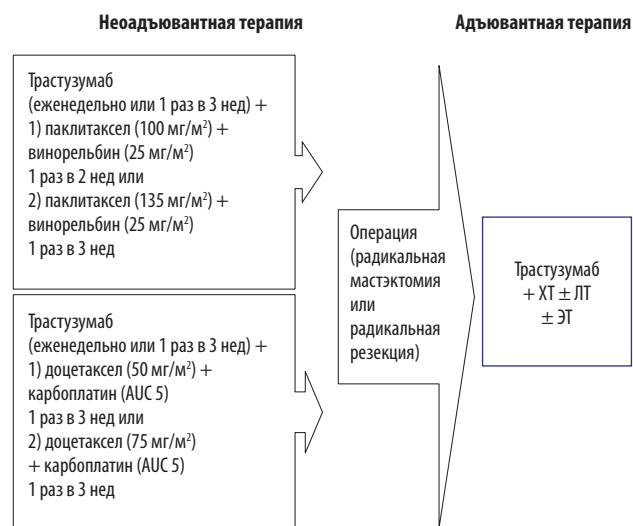


Рис. 1. Схема лечения больных

**Неoadъювантная терапия.** На I этапе всем больным проводили неoadъювантную ХТ по одному из перечисленных ниже режимов в комбинации с трастузумабом.

**Режим I.** Паклитаксел + винорельбин в 2 дозовых модификациях:

- паклитаксел 100 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно (в/в), 1 раз в 2 нед, винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 раз в 2 нед;
- паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 раз в 3 нед, винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 раз в 3 нед.

**Режим II.** Доцетаксел + карбоплатин в 2 дозовых модификациях:

- доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 раз в 3 нед, карбоплатин AUC 5, в/в, 1 раз в 3 нед;
- доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>, в/в, 1 раз в 3 нед, карбоплатин AUC 5, в/в, 1 раз в 3 нед.

Все пациенты получали трастузумаб в еженедельном (с редуцией дозы от 4 до 2 мг/кг) либо 3-недельном (с редуцией от 8 до 6 мг/кг) режиме. Во избежание возникновения инфузионной реакции перед нагрузочной дозой трастузумаба всем больным осуществляли премедикацию кортикостероидами и антигистаминными препаратами.

Число циклов неoadъювантной ХТ в комбинации с трастузумабом составило 4–8.

В случае недостаточного эффекта лекарственного лечения пациентам проводили предоперационную ЛТ на область молочной железы и регионарных зон метастазирования.

**Операция.** На II этапе в течение 4–6 нед после проведения последнего цикла ХТ больным выполняли операцию в объеме радикальной мастэктомии с сохранением грудных мышц либо радикальной резекции молочной железы.

**Адъювантная терапия.** После операции всем больным назначали 4 цикла ХТ в режиме циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> + доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> + 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед.

С учетом проявлений болезни до неоадъювантной терапии всем пациентам после выполнения операции или завершения адъювантной ХТ была проведена ЛТ на область грудной стенки/послеоперационного рубца ± зоны регионарного метастазирования.

При положительных РЭ и/или РП в опухоли в дальнейшем назначали тамоксифен либо ингибиторы ароматазы (при менопаузе) на период 5 лет.

До и после проведения каждых 2–3 циклов неоадъювантной ХТ в комбинации с трастузумабом для оценки опухоли выполняли маммографию и УЗТ молочной железы и регионарных ЛУ.

Под полным клиническим эффектом (полная регрессия — ПР) подразумевали ПР первичной опухоли и регионарных ЛУ по данным маммографии, УЗТ и клинического осмотра. Частичный эффект (частичная регрессия — ЧР) — уменьшение размеров первичной опухоли и регионарных ЛУ более чем на 30 %.

После завершения неоадъювантной терапии оценивали морфологический ответ в операционном материале.

Морфологический эффект (морфологическая регрессия) анализировали в соответствии с классификацией В. Chevallier et al. [9]:

- класс 1 — полное исчезновение элементов опухоли на гистологических срезах при макроскопическом и микроскопическом исследовании;
- класс 2 — сохранение только рака *in situ* в ткани только молочной железы без инвазивного компонента опухоли при полном исчезновении опухолевых клеток в ткани ЛУ;
- класс 3 — сохранение инвазивной опухоли с дистрофическими стромальными изменениями в виде фиброза, склероза в ткани молочной железы и/или ЛУ;
- класс 4 — полное или практически полное сохранение опухоли без признаков лечебного патоморфоза.

Полную морфологическую ремиссию устанавливали при классе 1–2.

Токсичность оценивали в соответствии с критериями токсичности NCI-CTC (версия 3.0). Оценку кардиотоксичности осуществляли по данным ЭхоКГ до начала лечения и после проведения неоадъювантной терапии, а затем каждые 3 мес после выполнения операции.

## Результаты

В период с ноября 2007 г. по декабрь 2009 г. лечение получили 36 больных местнораспространенным РМЖ IIIa–с стадии с гиперэкспрессией Her-2. Возраст пациентов варьировал от 26 до 76 лет (медиана — 51 год). Всем пациентам была проведена неоадъювантная ХТ (паклитаксел + винорельбин или доцетаксел + карбопла-

**Таблица 1.** Клиническая и морфологическая характеристика больных местно-распространенным Her-2+ РМЖ (n = 36)

Показатель	Число больных (%)
Менопауза:	
да	19 (52,8)
нет	17 (47,2)
Стадия:	
IIIa	2 (5,5)
IIIb	14 (38,9)
IIIc	20 (55,6)
Стадия по TNM:	
T3N1–2	2 (5,6)
T2–3N3	4 (11,1)
T4N0	1 (2,7)
T4N1–2	13 (36,2)
T4N3	16 (44,4)
Морфологическая форма (инфильтративный рак):	
протоковый	29 (80,6)
дольковый	4 (11,1)
смешанный	3 (8,3)
Степень злокачественности:	
II	30 (83,3)
III	6 (16,7)
Размер опухоли в молочной железе, см:	
< 2	2 (5,5)
2–5	20 (55,6)
> 5	11 (30,6)
отечно-инфильтративная форма	3 (8,3)
Рецепторный статус:	
РЭ+ и/или РП+	18 (50)
РЭ-/РП-	18 (50)
Her-2-статус:	
2+/FISH+	9 (25)
3+	27 (75)
Ki-67, %:	
0–19	9 (25)
20–39	6 (16,7)
≥40	14 (38,9)
нет данных	7 (19,4)

**Таблица 2.** Клинический эффект после неoadъювантной ХТ в комбинации с трастузумабом

Клинический эффект (по RECIST)	Режим ХТ			
	П 100 мг/м <sup>2</sup> + В (n=8)	П 135 мг/м <sup>2</sup> + В (n=5)	Д 50 мг/м <sup>2</sup> + К (n=5)	Д 75 мг/м <sup>2</sup> + К (n=18)
ПР + ЧР	6 (75)	5 (100)	5 (100)	15 (83,3)
ПР	2 (25)	1 (20)	0	4 (22,2)
ЧР	4 (50)	4 (80)	5 (100)	11 (61,1)
СБ	2 (25)	0	0	3 (16,7)

**Примечание.** Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент). СБ — стабилизация болезни, П — паклитаксел, В — винорельбин, Д — доцетаксел, К — карбоплатин.

тин) в комбинации с трастузумабом. Клиническая и морфологическая характеристика больных представлена в табл. 1.

В 94,5% случаев у пациентов имели место значительные проявления болезни — IIb—с стадии. Преобладающим гистологическим типом опухоли являлся инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности.

Установлено, что наиболее эффективным при неoadъювантной терапии является режим доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC 5 (каждые 3 нед) + трастузумаб (каждые 3 нед) — 4–6 циклов (табл. 2, 3).

Клинический эффект составил 83,3%. Радикальная операция (радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц или радикальная резекция молочной железы) выполнена всем 18 больным. Морфологический эффект после операции оценен у 17 пациентов. Полный морфологический эффект достигнут у 10 (58,8%) больных: у 8 (47%) пациентов — класс 1, у 2 (11,8%) — класс 2.

Режим паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> + винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> (каждые 3 нед) + трастузумаб (еженедельно либо 1 раз в 3 нед) — 6–8 циклов по клиническим критериям был эффективен в 100% случаев. Частота морфологических полных регрессий (мПР) составила 50%.

При сопоставлении клинических и морфологических данных выявлено, что мПР опухоли была достигнута не только у больных с выраженным клиническим эффектом, но и у пациентов с клинической стабилизацией болезни. Клинические методы обследования (пальпация, маммография, УЗТ) часто являются недостаточно информативными. Опухоли не только малых (< 5 см), но и больших (> 5 см) размеров реально имели доказательства мПР. Существенных различий в клинко-морфологических характеристиках больных с полной и неполной морфологической регрессией опухоли не зафиксировано. Значение размеров опухоли и частоты достижения мПР продолжает изучаться.

Ниже приведены описания 2 клинических случаев с мПР опухоли.

**Больная С., 48 лет.** Диагноз: местно-распространенный рак правой молочной железы T4bN3M0, IIIc стадия; мультифокальный рост.

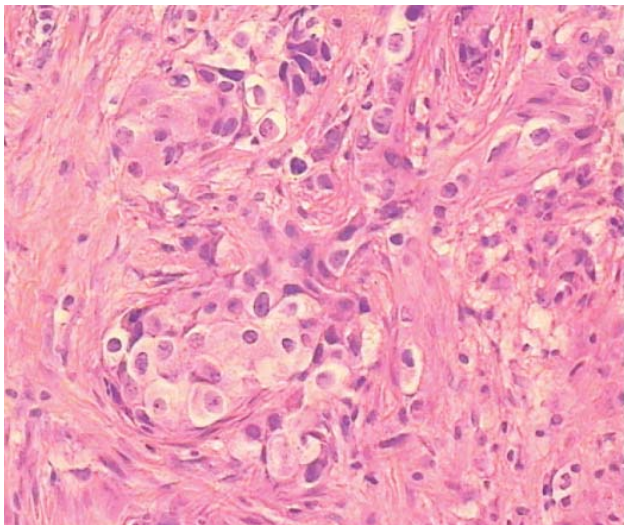
**Гистология:** инфильтративный протоковый рак III степени злокачественности (рис. 2). ИГХ: РЭ-, РП-, Her-2+++.

До начала лечения на фоне отека кожи и инфильтрации ткани правой молочной железы на границе наружных квадрантов с переходом на верхний квадрант обнаружены 2 опухолевых узла размерами 1,8 × 1,3 и

**Таблица 3.** Морфологический эффект после неoadъювантной ХТ в комбинации с трастузумабом

Морфологический эффект (по В. Chevallier)	Режим ХТ			
	П 100 мг/м <sup>2</sup> + В (n=7/8)	П 135 мг/м <sup>2</sup> + В (n=4/5)	Д 50 мг/м <sup>2</sup> + К (n=4/5)	Д 75 мг/м <sup>2</sup> + К (n=17/18)
Полный:				
класс 1	0	0	0	8 (47)
класс 2	2 (28,6)	2 (50)	0	2 (11,8)
Неполный:				
класс 3	5 (71,4)	2 (50)	4 (100)	7 (41,2)
класс 4	0	0	0	0

**Примечание.** Здесь и далее представлено число больных (в скобках — процент). СБ — стабилизация болезни, П — паклитаксел, В — винорельбин, Д — доцетаксел, К — карбоплатин.

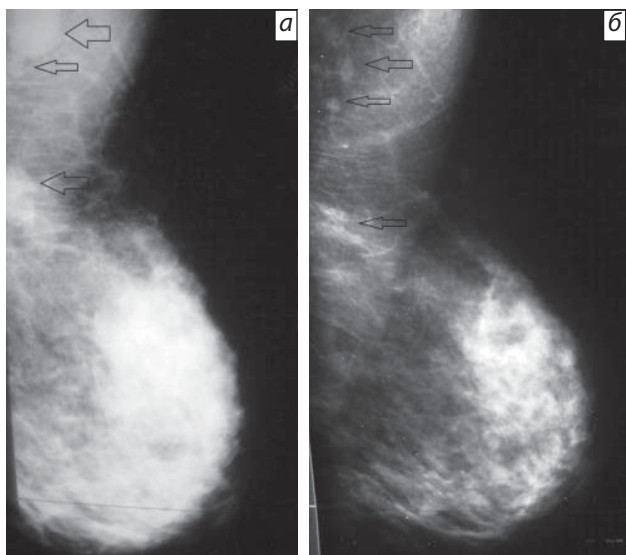


**Рис. 2.** Инфильтративный протоковый рак III степени злокачественности (материал кор-биопсии),  $\times 20$

1,5  $\times$  1,5 см, в левой подмышечной области — конгломерат ЛУ размером 3,5  $\times$  2,2 см, а также отдельные (до 0,8 см в диаметре) и подключичные ( $\leq 1$  см) ЛУ.

Неoadьювантно больная получила 6 циклов ХТ в режиме доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 5 + трастузумаб (каждые 3 нед). После завершения терапии установлен полный клинический эффект противоопухолевого лечения: ПР отека кожи и инфильтрации ткани молочной железы по данным осмотра, маммографии и ультразвукового исследования, на месте опухолевых узлов в молочной железе и регионарных ЛУ определяется только тяжистая перестройка тканей (рис. 3).

Далее пациентке была выполнена операция в объеме радикальной мастэктомии. При морфологическом

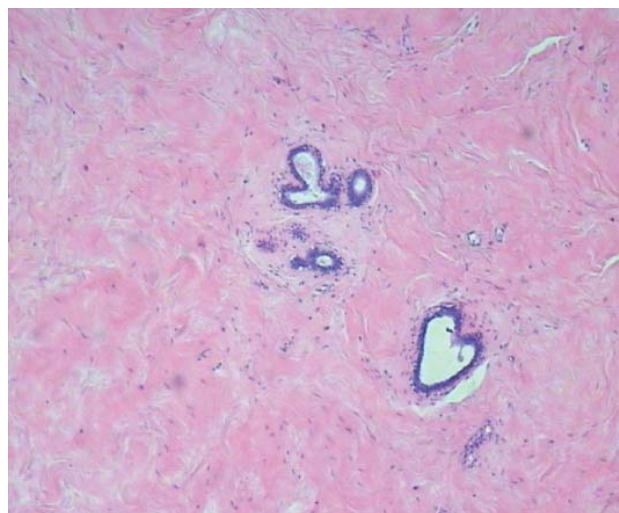


**Рис. 3.** Маммограммы пораженной молочной железы до (а) и после (б) проведения неoadьювантной ХТ

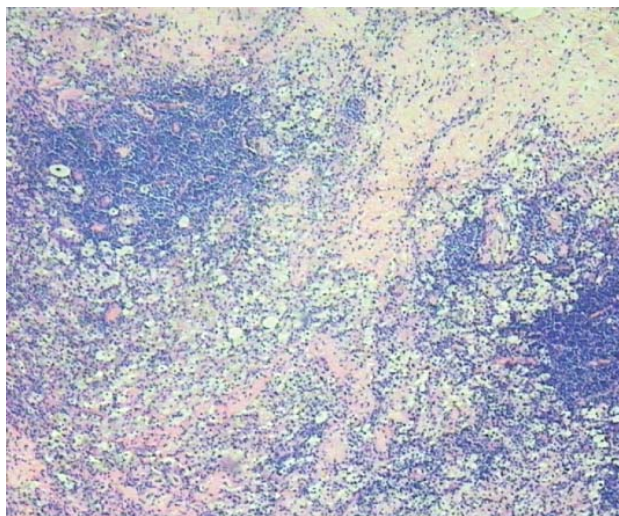
исследовании в зоне уплотнения молочной железы обнаружены участки размерами от 1 до 2 см — поля фиброза и гиалиноза стромы, очаговые скопления ксантомных клеток, лимфоцитов; элементов опухолевого роста не наблюдалось. В 1 из 5 ЛУ выявлены обширные, тотально замещающие лимфоидную ткань очаги склероза и фиброза, возникшие на месте предшествующих метастазов. Таким образом, была достигнута мПР класса 1 (рис. 4, 5).

После операции больной была проведена ЛТ на область послеоперационного рубца и регионарные зоны метастазирования.

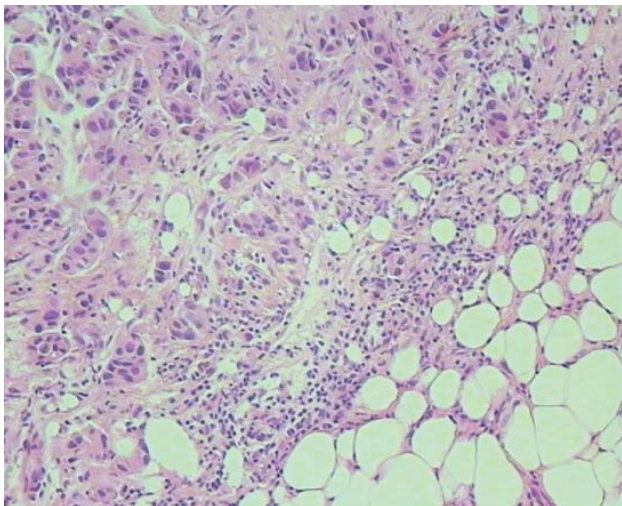
В период с сентября 2009 г. по январь 2011 г. пациентка находилась под динамическим наблюдением, признаков прогрессирования заболевания не зарегистрировано.



**Рис. 4.** Молочная железа: выраженный фибросклероз, гиалиноз, ангиоматоз стромы. Элементов опухолевого роста нет,  $\times 5$



**Рис. 5.** ЛУ: фибросклероз, гиалиноз, скопления ксантомных клеток. Элементов опухолевого роста нет,  $\times 5$



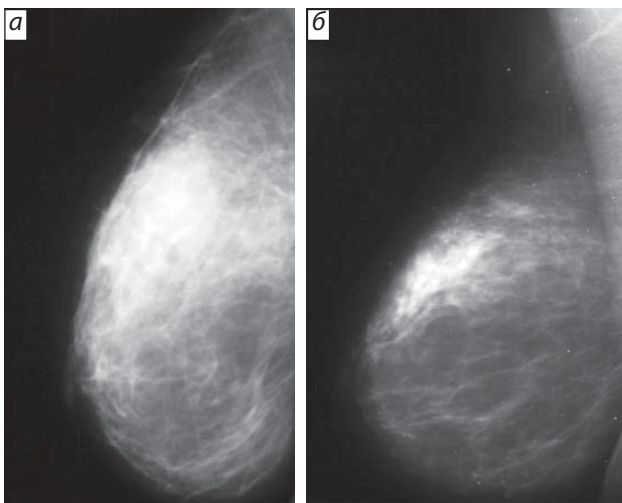
**Рис. 6.** Инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности (материал кор-биопсии),  $\times 10$

**Больная К., 55 лет.** Диагноз: местно-распространенный рак левой молочной железы T4bN1M0, IIIb стадия.

Гистология: инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности (рис. 6). ИГХ: РЭ-, РП-, Her-2+++.

До начала лечения в верхненаружном квадранте левой молочной железы выявлен 1 опухолевый узел размером  $2,7 \times 2$  см с незаживающим дефектом ткани в месте выполнения кор-биопсии, отеком и гиперемией кожи, в левой подмышечной области обнаружен единственный ЛУ диаметром до 1 см.

Неoadъювантно пациентка получила 6 циклов ХТ в режиме доцетаксел  $75 \text{ мг/м}^2$  + карбоплатин АUC 5 + трастузумаб (каждые 3 нед). После завершения лечения установлена стабилизация болезни с регрессией опухоли на 29%: ЧР отека при полном исчезно-



**Рис. 7.** Маммограммы пораженной молочной железы до (а) и после (б) проведения неoadъювантной терапии

вении гиперемии кожи молочной железы, уменьшение плотности опухолевого узла в молочной железе при прежних его размерах  $2,6 \times 1,8$  см, полное рубцевание дефекта ткани железы; регионарные ЛУ перестали определяться (рис. 7).

Далее больной была выполнена радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц. При морфологическом исследовании в зоне уплотнения молочной железы обнаружены участки размерами  $4 \times 1,5 \times 1,5$  см — фибросклероз, гиалиноз стромы, ангиоматоз, скопления ксантомных клеток, гемосидерина, отложения солей кальция, гранулемы инородных тел, очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация; элементов опухолевого роста не найдено. В 1 из 16 ЛУ — обширные, тотально замещающие лимфоидную ткань очаги склероза и фиброза на месте предшествующих метастазов. Таким образом, была достигнута мПР опухоли класса I (рис. 8).

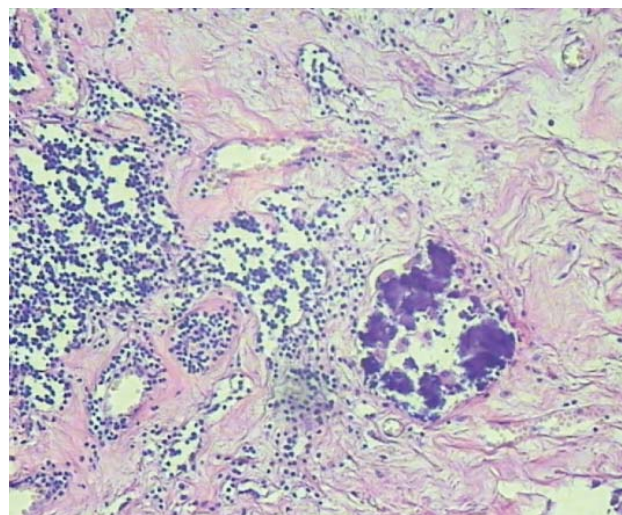
После операции пациентке была проведена ЛТ на область послеоперационного рубца и регионарные зоны метастазирования.

В период с июля 2009 г. по январь 2011 г. больная находилась под динамическим наблюдением, признаков прогрессирования болезни не отмечено.

Нами был проведен анализ токсичности режимов неoadъювантной терапии.

В случае применения 2-недельного режима паклитаксел  $100 \text{ мг/м}^2$  + винорельбин  $25 \text{ мг/м}^2$  в комбинации с трастузумабом нейтропения III–IV степени наблюдалась в 73,2% циклов и явилась причиной несоблюдения должных интервалов между циклами лечения.

При использовании 3-недельного режима паклитаксел  $135 \text{ мг/м}^2$  + винорельбин  $25 \text{ мг/м}^2$  + тра-



**Рис. 8.** Молочная железа: фиброз, склероз, гиалиноз стром, микрокальцинаты, ангиоматоз, скопления ксантомных клеток. Выраженная очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Опухолевых клеток нет,  $\times 10$

стузумаб все больные завершили лечение без редукции доз препаратов и практически без задержек между циклами ХТ. Развитие нейтропении III–IV степени зафиксировано в 59,4% циклов.

Терапия в режиме доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC 5 + трастузумаб не сопровождалась развитием токсичности III–IV степени.

При назначении неoadъювантной терапии в 3-недельном режиме доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC 5 + трастузумаб развитие нейтропении III–IV степени длительностью 4–6 дней отмечено в 67,7% циклов (фебрильная нейтропения — в 12,9%). Должные интервалы между циклами удавалось сохранять. У 4 из 18 больных по причине возникновения фебрильной нейтропении в сочетании с инфекционными осложнениями была осуществлена редукция дозы карбоплатина (от АUC 5 к АUC 4), что, тем не менее, не повлияло на клиническую и морфологическую эффективность лечения.

При применении комбинации трастузумаба со всеми изученными режимами ХТ развития клинически значимой кардиотоксичности не наблюдалось.

### Заключение

Использование в неoadъювантной терапии неантрациклиновых режимов ХТ в сочетании с трастузумабом характеризуется высокой эффективностью и безопасностью. По частоте достижения мПР опухоли при местно-распространенном Her-2+ РМЖ IIIb–c стадии наивысший результат был отмечен при применении комбинации доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АUC 5 + трастузумаб или паклитаксел 135 мг/м<sup>2</sup> + винорельбин 25 мг/м<sup>2</sup> (каждые 3 нед) + трастузумаб. Достижение мПР опухоли зафиксировано в 58,8 и 50% случаев соответственно, что свидетельствует о возможности улучшения отдаленных результатов (исследование продолжается).

## ЛИТЕРАТУРА

- Jukkola A., Bloigu R., Soini Y. et al. c-erbB-2 positivity is a factor for poor prognosis in breast cancer and poor response to hormonal or chemotherapy treatment in advanced disease. *Eur J Cancer* 2001;37:347–54.
- Prati R., Apple S.K., He J. et al. Histopathologic characteristics predicting Her-2/neu amplification in breast cancer. *Breast J* 2005;11:433–9.
- Carlomagno C., Perrone F., Gallo C. et al. C-erbB-2 overexpression decreases the benefit of adjuvant Tamoxifen in early-stage breast cancer without ancillary lymph node metastases. *J Clin Oncol* 1996;14:2702–8.
- Ferrero-Pou's M., Hacène K., Bouchet C. et al. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000;6:4745–54.
- Gianni L., Semiglazov V., Manikhas G.M. et al. Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer: A randomized phase III trial with a parallel Her-2-negative cohort (the NOAH trial). *Eur J Cancer* 2008–2009.
- Mehta R.S., Hsiang D., Lane K. et al. Association between pathologic complete response and survival in patients treated with sequential anthracyclines and concomitant taxanes and trastuzumab in Her-2-positive breast cancer. *Cancer Res* 2009;69 (2 Suppl): 3141.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC3T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC3TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94(Suppl 1):5.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC/ET) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC/ETH) with docetaxel carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her-2/neu positive early breast cancer patients. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 14–17, 2006, San Antonio, Texas; abstr 52.
- Chevallier B., Roche H., Olivier J.P. et al. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol* 1993;16:223–8.



## Опухоли яичников: особенности эволюции, распространения, диагностики и профилактики

П.Г. Прокопенко, С.А. Борисенко, В.С. Полторанина, В.М. Шелепова, А.А. Терентьев

ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова; РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Петр Георгиевич Прокопенко prokopenko\_pg@rsmu.ru

*Представлен арсенал эмбриональных белков — потенциальных маркеров опухолей яичников. Испытано более 10 новых эмбриональных белков, однако строго специфичного белка для диагностики опухолей яичников не обнаружено. Показано, что наиболее перспективным маркером на сегодняшний день остается сывороточный онкоовариальный  $\alpha$ -1-глобулин. Достойное внимание уделено особенностям эволюции и механизму раннего распространения опухолевого процесса. Рассмотрена роль беременности как профилактики опухолевого заболевания яичников. Предпринята попытка осмыслить истоки и закономерности развития заболевания.*

**Ключевые слова:** опухоли яичников, эмбриональные белки, особенности эволюции и метастазирования, иммунодиагностика, беременность, профилактика опухолей

### Ovarian tumors: the specific features of evolution, extent, diagnosis, and prevention

P.G. Prokopenko, S.A. Borisenko, V.S. Poltoranina, V.M. Shelepova, A.A. Terentyev

N.I. Pirogov Russian State Medical University; N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper describes a range of embryo proteins, the potential markers for ovarian tumors. More than 10 new embryo proteins have been tested; however, a strictly specific protein has not been found to diagnose ovarian tumors. Serum oncoovarian  $\alpha$ -1-globulin is shown to remain the most promising marker today. Noteworthy are the specific features of evolution and the mechanism of the early extent of a tumor process. The role of pregnancy in preventing ovarian tumors is considered. An attempt has been made to understand the causes of the disease and the mechanisms of its development.*

**Key words:** ovarian tumors, embryo proteins, specific features of evolution and metastatic spread, immunodiagnosis, pregnancy, tumor prevention

Высокие показатели смертности от рака яичников (РЯ) связаны прежде всего с тем, что проблема диагностики опухолей яичников остается одной из самых трудных в современной онкологии [1]. Первые попытки понять этиологию опухолевого заболевания яичников можно отнести к первой половине XIX в. В дискуссиях по проблеме принимал участие и R. Virchow, предложивший в 1848 г. называть опухоли яичников кистами [2]. Российские гинекологи включились в эту дискуссию в конце XIX в., а в дальнейшем вопросы, связанные с данным заболеванием, пытались и пытаются осмыслить такие светлые умы, как Н.Н. Аничков, R. Meyer, E.R. Novak, В.П. Михайлов, М.Ф. Глазунов, М.Ф. Fathalla, И.Д. Нечаева, В.Л. Винокуров, К.И. Жордания, Н. Tanimoto и др. Однако мнения известных онкологов по результатам лечения РЯ по-прежнему неоптимистичны: «...касаясь вопроса лечения рака яичников, следует признать, что

предел возможного улучшения результатов в настоящее время уже достигнут» [3], однако РЯ остается «киллером № 1 среди злокачественных заболеваний гениталий» [4]. Здесь следует отметить возраст больных РЯ: из 192 пациенток 62,5% были в возрасте < 60, 20,2% — < 45 и 9,8% — < 40 лет [5].

С 1970 г. поиск маркеров РЯ в мире проводили достаточно интенсивно: обнаружены десятки белков, но маркера, заслуживающего внимания, среди них не было [6–8]. В 1981 г. был описан специфический маркер РЯ — антиген СА-125 [9, 10]; другие авторы называли его маркером асцитов различного происхождения [11, 12]. В дальнейшем было установлено, что СА-125 идентичен гликоферропротеину (ГФП) сыворотки доноров, связывающему м-Мат и СА-125 [13–21]; по биохимическим характеристикам ГФП также не отличался от антигена СА-125 и в сыворотке был представлен комплексной структурой, включающей 3 белка: иммуногло-

булин класса G (IgG), альбумин и неизвестный термостабильный протеин, сцепленный с альбумином [19]. Выяснилось, что данный ГФП многократно обнаруживали в опухолевой ткани, асците и сыворотке, но называли по-разному:  $\alpha$ -2H-глобулин [21],  $\alpha$ -2H-ГФП [22], макромолекулярный ферропротеин сыворотки [23], альбумин-IgG-комплекс [24], макромолекулярный гликопротеин сыворотки [25], опухолеассоциированный IgG [26], IgG-подобная структура [27] и пероксидаза-активный ГФП [19]. Видимо, эта структура формирует в асцитах хелатные суперкомплексы, связывающие токсичные продукты клеток при различных заболеваниях (ионы Fe, олигосахариды, гем и др.) [28]. Возможно, асцит — это депо токсинов, служащее барьером для проникновения токсичных продуктов в кровь; например, у больной Б. содержание СА-125 в асците (объем ~10 л) составило 9700 Ед/мл [16], а в сыворотке — 287 Ед/мл [17].

Начиная с 1970 г. в нашей лаборатории также осуществлялся поиск опухолевых маркеров при

РЯ. Всего обнаружено, изучено и идентифицировано 26 белков [5, 6, 29–39], для диагностики РЯ испытано >10, в том числе раковоэмбриональный антиген (РЭА) [31], КЦА [30], ОМА-8 [33], трофобластический  $\beta$ -гликопротеин (ТБГ) [32], ферритин [29], СА-125 и сывороточный онкоовариальный  $\alpha$ -1-глобулин (СОВА-1) [36] (см. таблицу), в том числе с использованием радиоиммунологического и иммуоферментного методов [30, 32, 33, 39]. Однако ни один белок, за исключением СОВА-1, не показал достаточной специфичности в качестве маркера РЯ [36]. Из 26 обнаруженных белков 7 оказались органоспецифическими для почки, мозга и селезенки, 17 — присутствовали только в амниотической жидкости и органах плода и являлись эмбриональными, из них 7 — идентифицированы в сыворотке больных посредством реакции преципитации [36].

Надежды обнаружить строго специфический маркер, который один решит проблему иммунодиагностики опухолей яичников, видимо, нереаль-

*Иммунохимическое тестирование овариальных антигенов (ОВА) с помощью поликлональных антител в тканях органов и биологических жидкостях (чувствительность метода — 1 мг/л)*

ОВА, №	Молекулярная масса, кД	Ткани органов		Биологическая жидкость			Выявление в сыворотке крови, %		
		взрослые	плоды	АЖ	ЛЖ	АСЖ	ЗД	ДОЯ	РЯ
1	600	Почка	Почка	–	–	–	–	–	–
2	110	Почка	Почка	–	–	–	–	–	–
3	60	Почка	Почка	–	–	–	–	–	–
4	115	Селезенка	Селезенка	+	+	–	–	40	50
5	22	Селезенка	Селезенка	+	+	–	–	24	38
6	130	Мозг	Мозг, ЖКТ	–	+	+	–	–	–
7	24	Мозг	Мозг, почка	+	+	+	–	–	–
8	35	–	Плацента	+	–	–	–	–	–
9	57	–	ЖКТ	+	+	+	–	55	58
10	55	–	ЖКТ	–	–	–	–	–	–
11	14	–	–	+	–	–	–	–	–
12	36	–	–	+	+	–	–	25	75
13	68	–	ЖКТ	+	+	+	–	17	41
14	55	–	–	+	–	–	–	22	33
15	32	–	ЖКТ	+	–	–	–	–	–
16	50	–	–	+	+	–	–	–	–
17	21	–	–	+	–	–	–	–	–
18	32	–	–	+	–	–	–	–	–
19	12	–	–	+	–	+	–	–	–
20	100	–	–	+	–	–	–	–	–
21	105	– (ТБГ)	Плацента	+	–	–	–	–	–
22	200	– (РЭА)	ЖКТ	–	x	–	–	–	–
23	40	– (ПДО-40)	–	+	x	–	25	98	–
24	477	+ (ферритин)	+	–	–	+	–	25	38
25	55	+ (СА-125)	+	+	x	+	100	100	100
26	23	– (ЭПА)	+	+	x	–	–	–	–

**Примечание.** АЖ — амниотическая жидкость (10–27 нед беременности), АСЖ — асцитическая жидкость больных РЯ, ЛФ — лимфатическая жидкость больных РЯ, ЗД — здоровые доноры, ДОЯ — доброкачественные опухоли яичников, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт. ПДО-40 — протеин доброкачественных опухолей-40, ЭПА — эмбриональный преальбумин. (+) — выявлен, (–) — не выявлен, x — данные отсутствуют.

ные, поскольку необходимо считаться с наличием множества конкурентных источников их происхождения. По М.Ф. Глазунову, число таких источников достигает почти 10: покровный эпителий яичника, продукты дифференцировки яйцевой клетки, эпоофорон, параофорон, мозговые тяжи, смещенный на поверхность яичника трубный эпителий и, наконец, имплантаты на яичнике трубного и маточного эпителия. Особенность эволюции опухолей яичников — стержневая мысль уникального исследования М.Ф. Глазунова (1896—1967), представленного в монографии «Опухоли яичников» [40]. На сегодняшний день по глубине проникновения в проблему это самый фундаментальный труд в мировой научной литературе, посвященной опухолям яичников. В монографии есть ответы на самые трудные вопросы онкологии, однако до сих пор она остается не осмысленной российскими онкологами, а зарубежные просто не знакомы с ней.

М.Ф. Глазунов подразделяет опухоли яичников на доброкачественные (цистаденома и пролиферирующая цистаденома) и злокачественные (пограничная опухоль — ПО и РЯ). В процессе эволюции серозных опухолей яичников он выделяет 4 этапа/стадии в едином и непрерывном процессе: I — доброкачественная цистаденома; II — доброкачественная пролиферирующая цистаденома; III — ПО, или начальные стадии развития рака, и IV — РЯ.

Последовательная непрерывность опухолевого процесса в яичниках убедительно продемонстрирована Глазуновым в смене поколений клеточных форм и в крайне сжатом виде представлена следующим образом. На гребне 1-й волны пролиферации формируется первое поколение опухолевых клеток — однослойный эпителий доброкачественной опухоли (ДО), выстилающий внутреннюю поверхность кисты (цистаденома). В ряде случаев на этом этапе процесс может завершиться, и киста становится стационарной, а эпителий полностью исчезает. В других случаях очаги следующей волны пролиферации приводят к формированию опухолевых клеток 2-го поколения, что обуславливает образование сосочковых разрастаний, эпителий которых «оживленно пролиферирует» (пролиферирующая цистаденома). Такие сосочковые разрастания «появляются и на наружной поверхности кисты, а также могут обсеменять большую или меньшую часть брюшной полости». Третье поколение опухолевых клеток М.Ф. Глазунов характеризует как ПО, или начальные стадии развития рака, они формируются на гребне следующей, более высокой, волны пролиферации. «Одновременно с изменениями цитофизиологического порядка покровный эпителий сосочков проявляет отчетливые призна-

ки пролиферации». Очевидно, что только 3-е поколение опухолевых клеток подвергается малигнизации. Оно образуется на поверхности клеток 2-го поколения, но на ранних стадиях малигнизации и, так же как и первые 2 поколения клеток, обладает только экзофитным/неинвазивным ростом. Следующий этап развития ПО — созревание клона клеток, характеризующихся наличием способности к эндофитному/инвазивному росту: «...одновременно с экзофитным ростом, эпителий, внедряясь в стенки и основания сосочков, образует новые кисты, увеличивающиеся в объеме и покрывающиеся в свою очередь новыми сосочками. ...Таким путем возникает картина рака», т. е. IV этап — РЯ — завершает эволюцию опухолевого процесса.

Анализ неудач в поисках специфических маркеров и причин неэффективности лечения РЯ позволил выявить уникальную особенность метастазирования: распространение опухолевых клеток яичников происходит задолго до формирования злокачественной клетки [5]. Известно, что распространение процесса при опухолях яичников происходит преимущественно имплантационным путем [40—42]. По данным разных авторов, оказалось, что эпителиальные имплантаты опухолевых клеток яичников по брюшине наблюдали уже на этапах развития ДО: в 8,4% случаев при цистаденомах [43, 44] и в 13 и 29% — при папиллярных пролиферирующих цистаденомах [40]. В отношении ПО диссеминация отмечена в 52% наблюдений при кистозно-солидных и в 81% — при папиллярных формах опухоли [42, 45]. При РЯ распространенный процесс у первичных больных имел место в 96,9% случаев [41]. Легкость имплантирования опухолевыми клетками, по-видимому, обеспечивают пальцеобразные структуры [46].

Таким образом, установлено, что ранних стадий РЯ практически нет — всего 3% больных; в остальных случаях процесс имеет широкое распространение. К.И. Жордания также приходит к выводу, что существует лишь 2 стадии РЯ — истинно I, при которой процесс ограничен яичником, и II, когда процесс приобрел уже системный характер [3]. Зарубежные авторы констатируют гипердиагностику ранних стадий РЯ, ложнонегативный диагноз которых был подтвержден развитием поздних рецидивов [47]. Данные И.И. Антонеевой [48] свидетельствуют о полном отсутствии I стадии РЯ по классификации FIGO: средний срок жизни пациенток с I стадией РЯ после установления диагноза составил 21,84 мес, т. е. процесс у всех больных РЯ I стадии был распространенным.

Соответственно возрастает жизнеспособность клеточных имплантатов в автономном режиме. После удаления очага доброкачественной цистаде-

номы (овариэктомия) имеющиеся имплантаты по брюшине рецидивов заболевания не дают [44]. При папиллярных пролиферирующих цистаденомах местоположение и число имплантатов по брюшине колеблется в широких пределах, «в течение многих лет они могут оставаться стационарными и рецидивов не дают, хотя в некоторых случаях сотни их обсеменяют поверхность брюшины» [40].

При ПО список и топография имплантатов значительно расширяются [41, 42, 47, 49]. По частоте развития летальных исходов от рецидивов заболевания неинвазивная и инвазивная формы ПО различаются весьма существенно. По данным разных авторов (без стадирования заболевания), от рецидивов неинвазивных метастазов ПО умерли 0, 4,7, 6 и 15 % больных, от инвазивных — 23, 34, 66,6 и 100 % [47]. Отсюда следует, что лишь неинвазивную форму ПО можно отнести к ранним этапам развития рака, а инвазивная форма практически уже неотличима от РЯ. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург) при РЯ после развития рецидивов в течение 3 лет умирают все больные, средняя продолжительность жизни пациенток при диплоидных опухолях составляет 20,8, а при анеуплоидных — 11,8 мес [50]. В европейской части России (Ульяновская область) для 734 первичных больных РЯ средний срок жизни составил 9,44 мес; по стадиям FIGO средний срок жизни пациенток с РЯ представлен следующим образом: I стадия — 21,84, II — 14,71, III — 13,78 и IV стадия — 5,77 мес [48]. Данные о сроках жизни больных РЯ свидетельствуют о тотальном распространении резистентных раковых клеток, созревающих в присутствии пораженного опухолью яичника. В связи с широким распространением РЯ некоторые авторы называли его «болезнью брюшной полости» [42]. Следовательно, чем дольше опухольная клетка развивается под нейрогормональным контролем пораженного опухолью яичника, тем устойчивее опухольные клетки к лечению, а при широком распространении и мультицентричной малигнизации имплантатов они достигают высокой резистентности к терапии [40].

Увеличение среднего возраста больных также демонстрирует последовательность в развитии опухолевого заболевания яичников. Средний возраст больных ДОЯ — 30–50 лет, т.е. охвачен весь неактивный детородный период. По данным И.Д. Нечаевой, средний возраст пациенток с цистаденомой составляет 43,6, пролиферирующей цистаденомой — 47,7, ПО — 48,9 года и РЯ — 56 лет [42].

Одним из вероятных источников происхождения серозных опухолей яичников считают эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) покровного эпителия яичников (ПЭЯ), вкрапленные среди зрелых клеток мезотелия [40, 51]. ЭСК применяют для осу-

ществления экстренной репарации ткани в случае ее повреждения, контроля клеточного гомеостаза, замены «старых» и элиминации мутантных клеток. Эти клетки составляют не более 0,01–0,1 % всех зрелых клеток органа, но обладают высокой стартовой готовностью к пролиферациям и эффективностью восстановления поврежденной поверхности. Таким образом, повышение уровня эмбриональных белков в сыворотке связано не только с развитием опухоли, следовательно, оно не может быть специфичным, поскольку отражает степень активности пролиферативных процессов при любых повреждениях органа, которые требуют восстановления клеточного гомеостаза.

Дискуссия о взаимоотношениях эмбриональной и опухолевой клеток ведется уже на протяжении более 100 лет. Наиболее полное представление об этой проблеме дал М.Ф. Глазунов, согласно которому данная взаимосвязь заключается «... не в порочном характере источника опухоли, а в способности этого источника — половой/эмбриональной клетки — в патологических условиях расти, дифференцироваться в свойственных ей направлениях, подвергаясь или не подвергаясь малигнизации» [40]. Результаты выявления высокого содержания почечно-специфических белков в опухолевой ткани яичников (см. таблицу) являются свидетельством и наглядной демонстрацией генетической памяти опухолевой клетки о клетке-предшественнице, поскольку почечно-специфические белки в опухолевой ткани РЯ могут происходить только из рудиментов эмбриональной почки в яичниках взрослых [35].

Наиболее перспективным эмбриональным белком для иммунодиагностики опухолей яичников сегодня считается СОВА-1 (ОВА-12) [36]. Сывороточный уровень СОВА-1 у здоровых людей (женщин и мужчин) не превышает 0,05 мг/л. В количестве 1–10 мг/л он обнаруживается в сыворотке больных РЯ в 75 % наблюдений; при ДО яичников, а также при раке других органов (матка, желудок, кишечник) — в 12–25 % случаев [5, 36]. Высокий уровень СОВА-1 у ряда пациенток с ДО априори позволяет ожидать плавного повышения его содержания в динамике развития опухолевого процесса в яичниках.

Особо следует отметить ПДО-40 (см. таблицу), выявляемый в сыворотке здоровых женщин в 15–25 % случаев, у всех больных с ДО и не обнаруживаемый при РЯ. Высокие концентрации подобных белков при ДО могут отражать степень пролиферативной активности опухолевых клеток. Снижение уровня ПДО-40 в крови при РЯ согласуется с тем, что «раковые клетки распространяются... уничтожая предсуществовавший эпителий (ДО)», либо этот эпителий (ДО) «подвергается дистрофическим изменениям и слущивается» [40].

Истоки опухолевого заболевания яичников и биологический смысл раннего распространения опухолевых имплантатов, видимо, заложены в анатомо-физиологических особенностях женщин. В случае ненаступившей беременности система репарации раневой поверхности ПЭЯ в циклах активной пролиферации работает без отдыха и приводит к преждевременному истощению потенций эмбриональной системы репарации ПЭЯ (теория непрерывной овуляции) [51]; это весьма вероятный механизм, однако он требует некоторого дополнения. Основными источниками возникновения ДО М.Ф. Глазунов считал эмбриональные клетки ПЭЯ и клетки на поверхности яичника отторгающихся трубного (между менструациями) и маточно-го (во время менструаций) эпителиев [40, 49]. При ненаступлении беременности существуют перманентная и цикличная (2 раза в месяц) возможности ретроградного заброса эпителиев в брюшную полость, однако первой мишенью всегда оказывается яичник. Разрыв ПЭЯ после выброса яйцеклетки происходит 1 раз в месяц, в результате остается полость диаметром до 1 см, заполненная кровью с ниспадающими в нее адгезивными поверхностями разорванного ПЭЯ; восстановление целостности ПЭЯ должно заканчиваться ко времени очередной овуляции за счет активной пролиферации ЭСК целомического эпителия ПЭЯ [51].

Огромное, если не решающее, значение для предупреждения опухолевых заболеваний яичников имеют физиологическая беременность и вскармливание ребенка собственным молоком. В нашем исследовании, включавшем 192 больных РЯ, в возрасте от 17 до 22 лет были 2,6% пациенток, 23–29 лет (активный детородный период) — 0, от 30 до 40 — 7,2%, а от 40 до 45 лет — 10,4% [5]. Наступление беременности приводит к прерыванию поступления имплантатов в брюшную полость, коррекции иммунной системы, а с помощью белков трофобласта, видимо, к расплавлению и ассимиляции имеющихся имплантатов [52]. «Способность трофобласта расплавлять подлежащие ткани» перед имплантацией зародыша хорошо известна [53, 54].

Наиболее представительной структурой трофобласта и беременности служит ТБГ [55]. Продукция ТБГ «начинается на 3–4-й день после оплодотворения и опережает продукцию ХГЧ (ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, — *Ред.*)»; основная его функция — защита плода от преждевременного отторжения, ТБГ принято считать женским белком [52, 55, 56]. Последние данные изменяют это представление. Оказалось, что сперматозоиды содержат как ТБГ, так и готовую матрицу ТБГ — мРНК, способную производить необходимое число молекул ТБГ [57]. В ооцитах не выявлены мРНК ТБГ и про-

дукты ее полимеразной цепной реакции. Однако продукты ПЦР были обнаружены в ооцитах через 3 ч после слияния половых клеток, и число их продолжало нарастать в течение 24 ч после осуществления инъекции сперматозоидов [57]; мРНК ТБГ обнаружены также в яичках самцов крыс [52]. Это позволяет допустить, что женщина не имеет надежных механизмов защиты плода от собственной иммуноагрессии и отторгнет чужеродный плод, а мужчина «обладает первознанием» об этом и «посылает свою охрану» потомству.

В крови ТБГ функционирует в комплексе с IgG и альбумином в неизвестных соотношениях, и выделить биологически активный ТБГ — вне комплекса с IgG и альбумином — пока никому не удалось [38]. Установлено, что только в крови беременных функционирует около 2 г ТБГ в первозданных и оптимальных соотношениях [5, 38, 52], т. е. в 100 тыс. раз больше, чем у небеременных. Однако знания об уровне ТБГ у девственниц (такие данные пока отсутствуют) могут способствовать увеличению этих различий, поскольку у 90% женщин и всех 16 мужчин содержание его в сыворотке было <2 нг/мл [32]. По данным А.В. Соколова [58], из 16 здоровых мужчин (Россия) уровень ТБГ был обнаружен только у 2 и составил 0,4 и 0,6 нг/мл; у 1 мужчины-донора из Франции (Лион) — 4 нг/мл, у 2 (Бетеста, США) — 10 и 11 нг/мл, а при тератобластоме и раке яичек у мужчин концентрации ТБГ достигали 360 и 600 нг/мл соответственно. Таким образом, вопрос о том, кто охраняет плод, остается открытым.

Роль беременности для здоровья женщины переоценить невозможно. Только одна беременность и роды снижают риск развития опухолей яичников в 2 раза, 2–3 родов — в 7,7, а  $\geq 4$  — в 10,8 раза [42, 59]; среди больных, страдающих раком маточных труб, 45% нерожавших и 71% — бесплодных женщин [54]. Эти наблюдения свидетельствуют о правильности формулы здоровья женщины — «плодитесь и размножайтесь». Из этого следует, что ТБГ, по-видимому, не только защищает плод от отторжения, но и расплавляет опухолевые имплантаты и эпителий матки над местом имплантации [53].

Неменьшее значение для здоровья матери и ребенка имеет вскармливание грудным молоком: риск развития РЯ почти в 2 раза снижен у кормящих женщин по сравнению с рожавшими, но не кормившими грудью пациентками [61]. Вскармливание собственным грудным молоком продлевает безовуляционный период и время для «отдыха» и восстановления эмбриональной системы репарации. На решающее значение молока в программировании здоровья потомства обратили внимание вирусологи: вскармливание новорожденных мышат высокоракерной линии мышами низкорак-

ковой линии практически способствовало переводу потомства высокоракковой линии в низкоракковую, и наоборот. Феномен настолько очевидно был связан с молоком вскармливательной самки, что получил название «фактор молока» [61]. Данный факт свидетельствует о том, что биологический контроль здоровья матери и плода не заканчивается родами, а продолжается на всем протяжении вскармливания и необходим не только для здоровья матери, но и для здоровья потомства: с молоком матери «обучается» и совершенствуется иммунная система ребенка, программируются биологический цикл и качество жизни.

В перспективе формирование и применение для диагностики различных комбинаций белков (см. таблицу) могут позволить определять не только наличие, качество и источник опухоли, но, при разумном подходе, и эволюционный этап, при котором в качестве лечения достаточно будет рекомендовать только одно средство — беременность.

Вследствие открытости брюшной полости женщины важная роль принадлежит и экзогенным факторам. Ретроградный заброс менструальной крови в брюшную полость обусловлен мышечной деятельностью маточных труб [40, 53, 62]. Любые материальные частицы окружающей среды (микроорганизмы, вирусы, сперматозоиды, тальк, асбест, пыль и др.) при проникновении в брюшную полость могут имплантироваться в ПЭЯ и брюшину, что делает женщину особо уязвимой в детородном возрасте. На основании анализа 150-летнего опыта онкологов и собственных результатов нами также была предпринята попытка осмыслить истоки и логику этого заболевания и сделаны выводы, которые, возможно, помогут найти правильные шаги при решении этой проблемы.

Клинические наблюдения последних 50 лет продемонстрировали, что опухолевое заболевание

яичников следует воспринимать по Глазунову как единый и последовательный процесс, включающий ДО, пролиферирующие ДО, ПО и РЯ — конечный этап эволюции. Метастазирование опухолевых имплантатов начинается задолго до созревания раковой клетки: в 8,4–29% случаев у больных при ДО и до 81% — при ПО; при РЯ метастазы обнаруживаются практически у всех пациенток.

Близкое родство и склонность эпителиев гениталий к однородным перестройкам при патологии исключают возможность существования белков, строго специфичных для опухолей яичников. Злокачественная клетка — деградирующая структура, «где все теряется, ничто не создается» — все известные белки раковой клетки имеют эмбриональный источник происхождения. На этапах доброкачественного опухолевого процесса наличие имплантатов не сопровождается развитием рецидивов, следовательно, необходимо учиться выявлять опухолевый процесс уже на этих этапах.

Отказ женщины рожать таит высокий риск быть элиминированной из популяции по непригодности для воспроизводства. Беременность способствует очищению организма женщины от имплантатов, его оздоровлению и служит надежным профилактическим средством опухолевого заболевания яичников.

Некоторые эпителии гениталий созревают только к 20 годам. В связи с этим ранние половые контакты обуславливают высокий риск развития опухолей. Выявлено, что самая низкая смертность от РЯ в Японии — стране целомудрия и традиций, где возраст совершеннолетия для девочек составляет 20 лет.

Целомудрие, традиционная семья и воспроизводство здорового потомства в назначенный Природой срок — это основа здоровья матери, ребенка и общества.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бахидзе Е.В., Малек А.В. Значение методов исследования генома для диагностики и терапии рака яичника. *Вопр онкол* 2005;(1):50–5.
2. Virchow R., 1848. Цит. по Н.Н. Аничкову. К вопросу о гистогенезе папиллярных кист яичника. *Изв Воен-мед акад* 1909;(18):131–9.
3. Жордания К.И. Оптимизация диагностики и лечения рака яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.
4. Tanimoto H., Underwood L.J., Wang Y. et al. Ovarian tumor cells express a transmembrane serine proteases. *Tumor Biol* 2001;22:76–82.
5. Борисенко С.А., Прокопенко П.Г.,

- Терентьев А.А. Серозные опухоли яичников: особенности распространения, диагностики и профилактики. *Вестн РГМУ* 2004;79–85.
6. Борисенко С.А. Иммунохимическое изучение антигенной структуры аденокарциномы яичника человека. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 1975.
7. Battacharya M., Shan N.G., Trivedi S.N., Karolis N.H. Significance of tumor markers in ovarian cancer. *Indian J Cancer* 1987;(1):1–8.
8. Knauf S., Urbach C.I. Ovarian tumorspecific antigens. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119(7):966–70.
9. Африкян М.Н., Жордания К.И. Клиническая оценка антигена CA-125 в про-

- цессе диагностики и лечения больных раком яичников. *Вестн ВОНЦ АМН* 1990;(2):22–4.
10. Bast R.C., Feeney M., Lasarus H. et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;(5):1331–7.
11. Bergmann J., Biclart J.M., George M. et al. Evaluation of CA125 in patients with benign and malignant ascites. *Cancer* 1987;(2):213–7.
12. Molina R., Filella X. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chemoter* 1991;(8):1375–83.
13. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Sokolov A.V. et al. Toyoperl dark blue — affinity chromatography of sera oncoovarian alpha-1-

- globulin (SOVA-1). *Tumor Biol* 1999;20(Suppl 2):69.
14. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Sokolov A.V. et al. Serum oncoovarian antigen in the biological fluids. *Tumor Biol* 2000;21(Suppl 1):145.
  15. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Sokolov A.V., Terentiev A.A. Comparison of levels of the oncoovarian antigens CA125 and SOVA-1 in some biological fluids of human. *Tumor Biol* 2002;23(Suppl 1):47–5.
  16. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Shelepova V.M., Terentiev A.A. Aspect of CA125 by using the polyclonal antibodies. *Tumor Biol* 2003;24(Suppl 1):62.
  17. Borisenko S.A., Prokopenko P.G., Shelepova V.M., Terentiev A.A. Ovarian cancer ascites protewins-1: characterization of CA125 monoclonal antibody (OC125) binding proteins. *Tumor Biol* 2007;28(Suppl 1):90.
  18. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Shelepova V.M., Terentiev A.A. Ovary cancer ascites protein-2: identification of polypeptide not binding monoclonal antibody to CA125. *Tumor Biol* 2007;28(Suppl 1):104.
  19. Prokopenko P.G., Poltoranina V.S., Mokhosoev I. et al. Identification of a final dissociation product of serum IgG-like glycoferroprotein — the thermostable protein coupled with albumin (TPC.A). *Tumor Biol* 2010;31(Suppl 1):78.
  20. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Изучение диссоциативных форм IgG-подобной структуры асцитов и сыворотки крови. *Между журн экпер образ* 2010;(7):55–7.
  21. Druet Ph., Burtin P. Mise evidence dans les cancers renaux d'antigene non present dans le rein normal — alpha2H-globulin. *Eur J Cancer* 1967;3:237–41.
  22. Buffe D., Rimbaut Ch. Alpha-2H-glycoferroprotein: carcterisation and clinical significance. *Ann N.Y. Acad Sci* 1975;259:417–26.
  23. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Определение ферропротеинов в биологических жидкостях. *Лаб дело* 1975;(6):115.
  24. Scharma N.C., Mohammad S.F., Chuang H.Y. Albumin-IgG complexes in human serum and plasma. *Prog Nat Acad Sci USA* 1981;78(12):7750–3.
  25. Прокопенко П.Г. Иммунохимическая идентификация ферритина и его иммунологических аналогов — бета-фетопротейна и альфа-2H-глобулина. *Бюлл экпер биол* 1982;(4):70–3.
  26. Silburn P.A., Khoo S.K., Hill R. et al. Demonstration of tumorassociated immunoglobulin G in asciticfluid of ovarian cancer. *Diagn Immunol* 1984;2(1):30–5.
  27. Prokopenko P.G., Borisenko S.A., Poltoranina V.S. et al. Study of CA125 using polyclonal and monoclonal antibodies. *Tumor Biol* 2006;27(Suppl 2):48.
  28. Прокопенко П.Г., Шелепова В.М., Терентьев А.А. Изучение гликоферропротеина сыворотки и конечной формы его диссоциации. *Астрах мед журн* 2010;(1):62–6.
  29. Борисенко С.А., Прокопенко П.Г., Макаров О.В. Изучение ферритина при опухолях женских половых органов. *Вопр онкол* 1983;(6):45–8.
  30. Грязнова И.М., Борисенко С.А., Прокопенко П.Г., Соколов А.В. Радиоиммунологическое определение канцероцеребрального антигена в сыворотке больных с опухолями гениталий. *Акуш гинекол* 1984;(4):27–9.
  31. Татаринев Ю.С., Калашников В.В., Борисенко С.А. и др. Иммунохимическая идентификация раковоэмбрионального антигена в экстрактах аденокарциномы и псевдомуцинозной кистомы яичника. *Бюлл экпер биол* 1975;(1):50–3.
  32. Прокопенко П.Г., Татаринев Ю.С., Борисенко С.А. Определение ТБГ в опухолевой ткани и сыворотке крови больных при раке яичников иммуноферментным методом. *Бюлл экпер биол* 1990;(6):573–4.
  33. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Макаров О.В., Фомина М.В. Иммуноферментный анализ овариально-метастатического антигена-8. *Бюлл экпер биол* 1991;(5):528–30.
  34. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Макаров О.В., Татаринев Ю.С. Идентификация нового кислоторастворимого онкоовариального альфа-2-глобулина в опухолях яичников. *Бюлл экпер биол* 1991;(8):185–8.
  35. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Терентьев А.А. Антигенная структура метастазов рака яичников. *Бюлл экпер биол* 2001;(6):665–9.
  36. Прокопенко П.Г., Борисенко С.А., Соколов А.В., Терентьев А.А. Идентификация и характеристика белка сыворотки крови больных раком яичников. *Бюлл экпер биол* 2002;(2):186–90.
  37. Borisenko S.A., Prokopenko P.G., Terentiev A.A. Characterization SOVA-1 — new potential marker of ovarian cancer. *Tumor Biol* 2003;24(Suppl 1):85.
  38. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Опухоли яичников: некоторые особенности эволюции, распространения и диагностики. *Вопр онкол* 2009;(2):143–50.
  39. Грязнова И.М., Борисенко С.А., Макаров О.В. и др. Сывороточный ферритин и ТБГ при опухолях половых органов у женщин. *Вопр онкол* 1990;(2):181–7.
  40. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников. Л.: Медгиз, 1961.
  41. Винокуров В.Л., Колосов А.Е. Метастазирование рака яичников в большой сальник. *Вопр онкол* 1980;(3):33–6.
  42. Нечаева И.Д., Винокуров В.Л. Опухоли яичников. Л.: Медицина, 1987.
  43. Бычков В.И., Селезнева Н.Д., Серов В.Н., Смирнова В.С. Кисты и кистомы яичников. М.: Медицина, 1969.
  44. Селезнева Н.Д., Железнов Б.И. Доброкачественные опухоли яичников. М., 1982.
  45. Винокуров В.Л., Колосов А.Е., Юркова Л.Е. Клинико-морфологические особенности пограничных эпителиальных опухолей яичников. *Вопр онкол* 1983;(9):73–8.
  46. Колосов А.Е., Мкртчян Л.Н. Опухоли яичников. Ереван: Айястан, 1986.
  47. Гинекология по Э. Новаку. 12-е изд. Под ред. Дж. Берек, И. Адаши, П. Хиллард. Пер. с англ. М.: Практика, 2002.
  48. Антонеева И.И. Анализ срока жизни больных раком яичников в Ульяновской области, 1999–2005 гг. *Вопр онкол* 2007;(4):393–5.
  49. Diagnosis and management of ovarian disorders. 2nd ed. A. Altchek ed. California, San Diego: Academic Press, 2003.
  50. Винокуров В.Л. Рак шейки матки, тела матки и яичников: итоги и перспективы в ЦНИИРРИ Минздрава РФ. *Вопр онкол* 2003;(9):656–63.
  51. Fathalla M.F. Incessant ovulation — a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163.
  52. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуниетет беременной женщины. М.: Медкнига, 2003.
  53. Жордания И.Ф. Учебник акушерства. 4-е изд. М.: Медицина, 1964.
  54. Гинекология от 10 учителей. 17-е изд. Под ред. С. Кемпбелл, А. Монга. Пер. с англ. М.: Мединформагентство, 2003.
  55. Татаринев Ю.С., Масюкевич В.Н. Иммунохимическая идентификация нового бета-1-гликопротеина в сыворотке беременных женщин. *Бюлл экпер биол* 1970;(6):66–9.
  56. Terentiev A., Mokhosoev I., Moldogasieva N. Pregnancy-specific beta-1-glycoprotein (PSGs): structure, functions and biologically active peptides. In: Human placenta: structure and development. E. Berven et al. eds. Nova Science Publishers Inc., 2010; p. 125–43.
  57. Avendano C., Franchi A., Jones E., Oehringer S. Pregnancy-specific B1-glycoprotein 1 and humanleucocyte antigen-E mRNA in human sperm. *Hum Reprod* 2009;24(2):270–7.
  58. Соколов А.В. Выделение трофобластического бета-1-глобулина и разработка РИА метода его определения в сыворотке. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1977.
  59. Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Триада X, 2001.
  60. Scheider F.P. Risk factor for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1987;(8):508–9.
  61. Зильбер Л.А. Вирусная теория происхождения злокачественных опухолей. М.: Медгиз, 1946.
  62. Жордания И.Ф. Учебник гинекологии. М.: Медгиз, 1962.
  63. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
  64. Ильичева С.А., Бульбуян М.А., Заридзе Д.Г. Эпидемиология профессионального рака в полиграфической промышленности. *Вопр онкол* 2001;(4):421–4.
  65. Rosenblatt K.A., Thomas D.B. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation orhysterectomy. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1996;5:933–5.
  66. Woodruff J.D. The patogenesis of ovarian neoplasia. *Johns Hopk Med J* 1979;(4):117–20.

## Патоморфологическая характеристика светлоклеточных аденокарцином яичников и смешанных злокачественных опухолей яичников со светлоклеточным компонентом

М.Д. Ахмедова, М.А. Шабанов, В.В. Баринов, К.И. Жордания, Л.И. Бокина, Е.А. Мустафина  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Екатерина Александровна Мустафина [af1\\_nlo154@mail.ru](mailto:af1_nlo154@mail.ru)

**Цель исследования** — изучение патоморфологических признаков чистых и смешанных светлоклеточных опухолей яичников со светлоклеточным компонентом.

**Материалы и методы.** Проанализированы клинико-морфологические характеристики и течение болезни 96 больных светлоклеточным РЯ в возрасте от 21 до 75 лет. Все пациентки были разделены на 2 группы. Первую группу составила 71 больная с чистой формой светлоклеточных аденокарцином яичников (САЯ). Во 2-ю группу вошли 25 пациенток со смешанными злокачественными эпителиальными опухолями яичников (СЗЭОЯ) с обязательным наличием в них светлоклеточного компонента. Все чистые формы злокачественных светлоклеточных новообразований яичников в нашем исследовании были представлены аденокарциномой. Этот же гистологический тип опухоли преобладал и среди смешанных новообразований яичников.

**Результаты.** Самыми частыми типами клеток, встречающихся в САЯ, являлись светлые, оптически прозрачные клетки и клетки типа сапозных гвоздей — гвоздиковые клетки. СЗЭОЯ характеризовались умеренной степенью дифференцировки и злокачественности опухоли, а также умеренной степенью атипичности клеток. В чистых формах светлоклеточных новообразований наблюдалось, как правило, от 3 до 6 митозов в 10 полях зрения, тогда как в смешанных злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников — до 3 митозов в 10 полях зрения.

**Ключевые слова:** светлоклеточные аденокарциномы яичников, смешанные злокачественные опухоли яичников со светлоклеточным компонентом, клинические и морфологические признаки

### The pathomorphological characteristics of clear-cell adenocarcinomas of the ovary and its mixed tumors with a clear-cell component

M.D. Akhmedova, M.A. Shabanov, V.V. Barinov, K.I. Zhordania, L.I. Bokina, E.A. Mustafina  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Objective:** to study the pathomorphological signs of pure and mixed clear-cell ovarian tumors with a clear-cell component.

**Subjects and methods.** The clinical and morphological characteristics and the course of the disease were analyzed in 96 patients aged 21 to 75 years with clear-cell ovarian carcinoma. All the patients were divided into 2 groups: 1) 71 patients with pure clear-cell ovarian adenocarcinomas (COA) and 2) 25 patients with mixed malignant ovarian epithelial tumors (ММОЕТ) with an obligatory clear-cell component. All pure forms of ovarian clear-cell malignancies were represented by adenocarcinoma in our study. This histologic type of the tumor was also prevalent among mixed ovarian neoplasms.

**Results.** Clear, optically transparent cells and shoe nail-type (nail) ones were most common in COA. ММОЕТs showed moderate differentiation and malignancy and moderate atypia of a cell. Pure clear-cell neoplasms generally displayed 3 to 6 mitoses in 10 fields of vision whereas ММОЕТ exhibited as many as 3 mitoses in 10 fields of vision.

**Key words:** clear-cell ovarian adenocarcinomas, mixed malignant ovarian epithelial tumors with a clear-cell component, clinical and morphological signs

#### Введение

Среди злокачественных эпителиальных опухолей яичников главенствующая роль принадлежит серозному раку. Одним из гистологических типов эпителиальных опухолей является светлоклеточная аденокарцинома яичников (САЯ). САЯ (синонимы: мезонефрома, мезонефроидный, мезонефральный, мезонефрогенный рак) — достаточно редкая

опухоль, составляющая от 2 до 6 % всех эпителиальных новообразований яичников [1–5]. Известно, что САЯ — высокозлокачественная опухоль, имеющая худший прогноз, чем серозная цистаденокарцинома той же локализации.

До настоящего времени злокачественные светлоклеточные опухоли яичников остаются одной из самых малоизученных морфологических форм рака



яичников (РЯ), что обусловлено крайне низкой частотой встречаемости этой патологии. По данным литературы, в различных клиниках анализ САЯ был основан на малом числе наблюдений, что не позволяет достоверно определить особенности клинического течения заболевания, его диагностики, результатов терапии и факторов прогноза [6–8]. Большинство публикаций носит описательный характер наблюдений, основанных на единичных случаях заболевания, а иногда — на анализе литературных источников за многие годы.

Морфологические параметры САЯ, которые в той или иной степени могли бы оказать влияние на методы лечения и исход заболевания, до конца пока еще не изучены.

По данным О.К. Хмельницкого (1994), частота встречаемости смешанных эпителиальных опухолей яичников составляет около 10% всех эпителиальных опухолей яичников, в других источниках (А.Е. Колосов, Л.Н. Мкртчян, 1986); смешанные опухоли эпителиального происхождения встречаются крайне редко и еще реже диагностируются. Среди них преобладают двухкомпонентные и значительно реже определяются трехкомпонентные формы опухоли. Подавляющее большинство смешанных эпителиальных опухолей имеют сочетание серозных и муцинозных эпителиальных структур, значительно реже — серозных и эндометриоидных, еще реже встречаются другие варианты в виде сочетания серозных, муцинозных или эндометриоидных структур со светлоклеточным эпителиальным компонентом.

Таким образом, смешанные эпителиальные опухоли яичников представляют собой наименее изученные новообразования яичников, и их исследование необходимо для выработки правильной тактики лечения.

**Цель исследования** — изучение патоморфологических признаков чистых и смешанных светлоклеточных опухолей яичников со светлоклеточным компонентом.

### Материалы и методы

Проанализированы клиничко-морфологические характеристики и течение болезни 96 больных светлоклеточным РЯ в возрасте от 21 до 75 лет.

После пересмотра гистологических препаратов (согласно классификации ВОЗ, 1999 г., Женева) все пациентки были разделены на 2 группы.

Первую группу составила 71 больная с чистой формой САЯ. Во 2-ю группу вошли 25 пациенток со смешанными злокачественными эпителиальными опухолями яичников (СЗЭОЯ) с обязательным наличием в них светлоклеточного компонента.

Все чистые формы злокачественных светлоклеточных новообразований яичников в нашем ис-

следовании были представлены аденокарциномой (100% случаев). Этот же гистологический тип опухоли преобладал (36% наблюдений) и среди смешанных новообразований яичников (табл. 1).

**Таблица 1.** Распределение больных в зависимости от гистологического типа опухоли

Гистологический тип опухоли	1-я группа (САЯ)		2-я группа (СЗЭОЯ)	
	абс.	%	абс.	%
Сочетание пограничной и злокачественной светлоклеточных опухолей	—	—	6	24
САЯ	71	100	9	36
САЯ с серозным и эндометриоидным компонентами	—	—	2	8
САЯ с эндометриоидным компонентом	—	—	4	16
САЯ с очагами аденофибромы	—	—	2	8
Светлоклеточная аденокарцинофиброма	—	—	2	8
Всего...	71	100	25	100

### Результаты

В светлоклеточных карциномах достоверно чаще (49,3% случаев) обнаруживались только светлые клетки ( $p < 0,05$ ). Однако в смешанных опухолях чаще (32%) наблюдалось сочетание светлых и звездчатых клеток. Распределение больных в зависимости от преобладающего типа опухолевых клеток представлено в табл. 2.

Сочетание железистых и сосочковых структур, образуемых опухолевыми клетками, достоверно чаще встречалось в смешанных злокачественных опухолях яичников. Однако в чистых светлоклеточных новообразованиях наблюдалось большее разнообразие гистологических структур.

Так, для данных опухолей наиболее характерным было сочетание солидных, железистых, сосочковых и кистозных структур (23,9% наблюдений). Данные представлены в табл. 3.

При анализе распределения больных в зависимости от степени атипичности клеток оказалось, что как среди пациенток с чистыми формами светлоклеточного рака, так и среди больных со смешанными формами злокачественных новообразований яичников преобладали клетки с умеренной степенью атипичности (52,1 и 44% соответственно).

**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от преобладающего типа опухолевых клеток

Преобладающий тип опухолевых клеток	1-я группа (САЯ)		2-я группа (СЗЭОЯ)	
	абс.	%	абс.	%
Светлые	35	49,3	6	24
Гвоздиковые	2	2,8	—	—
Оксифильные	—	—	3	12
Светлые + гвоздиковые	16	22,5	8	32
Светлые + гвоздиковые + уплощенные	6	8,4	—	—
Светлые + уплощенные	2	2,8	6	24
Светлые + гвоздиковые + оксифильные	4	5,6	—	—
Светлые + гвоздиковые + оксифильные + уплощенные	2	2,8	—	—
Светлые + гвоздиковые + перстневидные	—	—	2	8
Светлые + оксифильные + уплощенные	2	2,8	—	—
Гвоздиковые + оксифильные	2	2,8	—	—
Всего...	71	100	25	100

Умеренная степень злокачественности опухоли наблюдалась в 37 (52,1%) новообразованиях 1-й группы и в 11 (44%) — 2-й.

Умеренная степень дифференцировки опухоли отмечена более чем в половине исследуемых новообразований. Так, последняя была обнаружена в 41 (57,8%) наблюдении в 1-й группе и в 13 (52%) — во 2-й.

Для чистых форм светлоклеточных опухолей более характерным было наличие от 3 до 6 митозов в поле зрения — в 27 (38,2%) новообразованиях, тогда как в смешанных злокачественных новообразованиях у 52% больных наблюдалось до 3 митозов в 10 полях зрения.

При анализе распределения пациенток в зависимости от наличия очагов некроза в опухоли оказалось, что более чем в половине (66,2%) новообразований больных 1-й группы присутствовали очаги некроза. Во 2-й группе очаги некроза опухоли встречались реже — в 40% наблюдений они отсутствовали.

**Таблица 3.** Распределение больных в зависимости от преобладающих гистологических структур, образуемых опухолевыми клетками

Тип гистологических структур	1-я группа (САЯ)		2-я группа (СЗЭОЯ)	
	абс.	%	абс.	%
Солидные	2	2,8	2	8
Солидные + железистые	8	11,2	—	—
Солидные + сосочковые	6	8,4	2	8
Солидные + кистозные	6	8,4	—	—
Железистые	6	8,4	—	—
Железистые + сосочковые	2	2,8	7	28
Железистые + сосочковые + кистозные	4	5,6	—	—
Железистые + кистозные	6	8,4	2	8
Сосочковые	6	8,4	2	8
Сосочковые + кистозные	6	8,4	4	16
Солидные + железистые + сосочковые + кистозные	17	23,9	6	24
Солидные + железистые + кистозные	2	2,8	—	—
Всего...	71	100	25	100

При микроскопическом исследовании удаленных опухолей оказалось, что как чистые формы САЯ, так и смешанные злокачественные опухоли яичников со светлоклеточным компонентом характеризуются преимущественно инвазивным ростом (76,1 и 64% наблюдений соответственно).

Необходимо отметить, что в 1-й группе в половине случаев (50,7%) микроскопически был выявлен сопутствующий эндометриоз.

При этом у 12 (17%) больных опухоль развилась из эндометриоидной кисты, а у 10 (14,1%) — заболевание сопровождалось сопутствующим аденомиозом. Во 2-й группе эндометриоз был диагностирован лишь у 8 (32%) пациенток, у 6 (24%) из которых наблюдался аденомиоз.

При гистологическом исследовании метастазы были обнаружены у 36 (50,7%) больных 1-й группы и у 13 (48%) — 2-й.

У пациенток обеих групп метастазы преимущественно были выявлены в большом сальнике (25,3 и 24% соответственно). В других случаях на-

блюдалось сочетание метастазов различных локализаций.

### Микроскопическая характеристика опухолей

САЯ — достаточно редкий морфологический вариант эпителиально-стромальных карцином яичников.

Согласно международной гистологической классификации опухолей яичников ВОЗ (1999) под светлоклеточными опухолями яичников подразумевают новообразования, состоящие из светлых гликогенсодержащих клеток, напоминающих клетки почечно-клеточного рака, а также из гвоздиковых (со скудной цитоплазмой и ядрами, проецирующимися в просветы выстилаемых ими мелких кист и трубочек), иногда оксифильных, перстневидных или неспецифичных уплощенных и кубических клеток или их комбинаций.

Исследованный нами материал включает 96 наблюдений САЯ, которые были представлены широким разнообразием типов эпителиальных клеток и формируемых ими структур.

Самыми частыми типами клеток, встречающихся в светлоклеточных карциномах, являлись светлые, оптически прозрачные клетки и клетки типа сапожных гвоздей — гвоздиковые клетки.

Светлые клетки обычно имели округлую или полигональную форму и эксцентрично расположенные ядра, часто с ядрышками. Границы клеток в большинстве случаев были хорошо видны, а ядра имели переменные размеры — от маленьких и округлых или угловатых до больших и плеоморфных с крупными ядрышками (рис. 1а) [4, 5, 7, 9].

Светлые клетки содержали обильный гликоген и имели тенденцию к формированию солидных полей или гнездных скоплений либо выстиланию просвета кист, трубочек и сосочков, тогда как гвоздиковые клетки выстилали трубочки, кисты и сосочковые структуры (см. рис. 1а).

Гвоздиковые клетки имели скудную цитоплазму и обычно содержали выпуклые гиперхромные ядра, выступающие в просветы трубочек (рис. 1б).

Довольно часто также присутствовали уплощенные или кубические клетки. Иногда можно было встретить оксифильные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой.

Оксифильные клетки встречались редко и практически никогда не являлись преобладающим типом опухолевых клеток. Эти клетки, если и присутствовали, то располагались в виде небольших гнездных скоплений и полей. Цитоплазма опухолевых клеток была зернистой и эозинофильной.

Во многих светлоклеточных карциномах отмечали эозинофильные или гиалиновые внутрицитоплазматические PAS-позитивные глобулы.

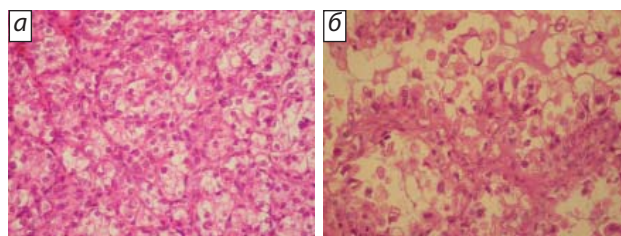


Рис. 1. САЯ: а — диффузное расположение полигональных светлых клеток с эксцентрическими ядрами; б — гвоздиковые клетки, выстилающие кистозные и сосочковые структуры. Окраска гематоксилин-эозином, × 400

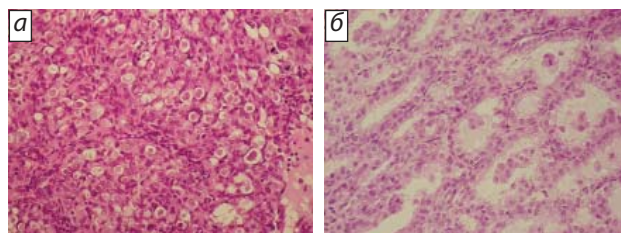


Рис. 2. САЯ: а — диффузное расположение перстневидных клеток с плотными слизистыми массами, расположенными наподобие «яблочка в мишени»; б — микрокистозные структуры, выстланные светлыми клетками. Окраска гематоксилин-эозином, × 250

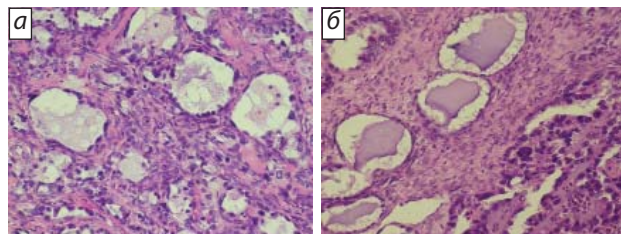
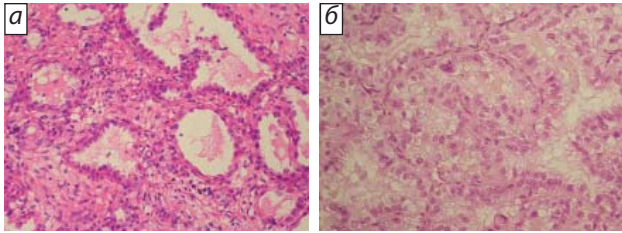


Рис. 3. САЯ: а — макро- и микрокистозные структуры, выстланные преимущественно уплощенными клетками с гиалинизированной стромой, × 250; б — кистозные структуры, выстланные уплощенными клетками с содержимым типа коллоида, имитирующие струму и кажущиеся обманчиво спокойными, и сосочковые структуры (справа) с кубическими клетками, × 400. Окраска гематоксилин-эозином

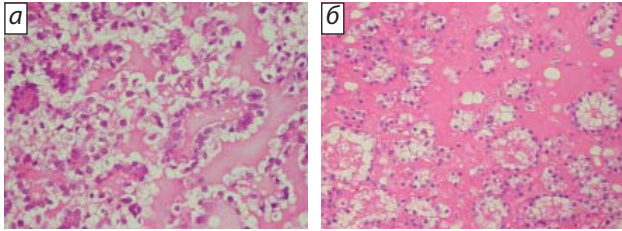
Перстневидные клетки, несмотря на частое их наличие, обычно были представлены в виде мелких фокусов и лишь в 1 наблюдении формировали выраженный компонент опухоли. Эти клетки часто содержали плотный муцинозный материал в центре вакуолей, что создавало вид «яблочка на мишенях» (рис. 2а).

Уплощенные клетки, выстилающие мелкие кисты, нередко имели обманчиво доброкачественный вид. Иногда кисты содержали материал, подобный коллоиду, и напоминали струму (рис. 3).

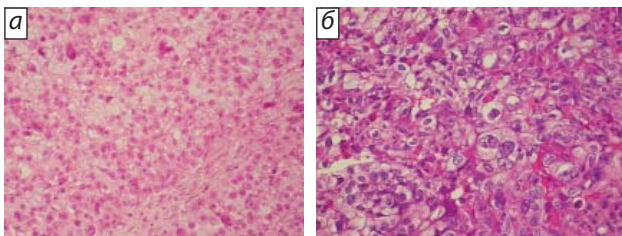
САЯ были представлены тубуло-кистозными, сосочковыми и солидными структурами, которые присутствовали в чистом виде или сочетались друг с другом. Наиболее распространенными структурами являлись сосочковые, тубуло-кистозные и солидные участки. Иногда опухоль имела ретикулярную структуру, подобную таковой в опухоли



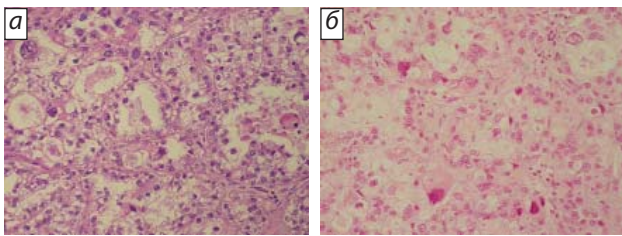
**Рис. 4.** САЯ: а — кистозные структуры, выстланные звездчико-выми и уплощенными клетками,  $\times 250$ ; б — кистозно-сосочковые структуры, выстланные светлыми клетками кубической и цилиндрической формы. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 400$



**Рис. 5.** Характерная для САЯ гиалинизированная строма: а — в основе сосочковых структур,  $\times 400$ ; б — вокруг кистозных структур. Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 250$



**Рис. 6.** Степень ядерной атипизации САЯ: а — умеренная (II),  $\times 250$ ; б — выраженная (III),  $\times 400$ , по сравнению со слабой (I) степенью атипизации (см. рис. 1а) в солидных участках опухоли. Окраска гематоксилин-эозином



**Рис. 7.** Степень ядерной атипизации САЯ: а — умеренная (II),  $\times 250$ ; б — выраженная (III),  $\times 400$ , по сравнению со слабой (I) степенью атипизации (см. рис. 2б) в железисто-кистозных участках опухоли. Окраска гематоксилин-эозином

желточного мешка. Поля полигональных клеток с обильной прозрачной цитоплазмой, разделенные тонкими прослойками фиброваскулярной или гиалинизированной стромы, были характерны для солидных участков (см. рис. 1а) [7]. Тубуло-кистозные структуры характеризовались трубочками переменного размера и кистами, выстланными кубическим или уплощенным эпителием и иногда звездчико-выми клетками (рис. 1б, 2б, 3, 4). Трубочки и кисты не-

редко содержали муцин в просветах, но внутриклеточный муцин для выстилающих клеток не был характерен. Сосочки часто имели сложную структуру. Сосочковые структуры характеризовались толстыми или тонкими сосочками, содержащими фиброзную строму или обильный гиалиновый материал (рис. 1б, 3б, 4б, 5а).

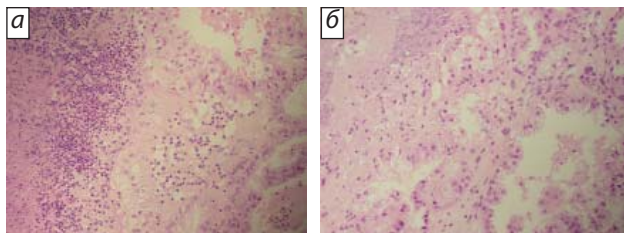
По мере уменьшения степени дифференцировки и замены железистых и сосочковых структур солидными гнездами и пластами клеток, нарастания степени ядерной атипизации опухоль классифицировали как менее дифференцированную, т. е. более высокой степени злокачественности. В плохо дифференцированных областях светлоклеточной карциномы клетки теряли свои отличительные особенности и выглядели как недифференцированные эпителиальные клетки (рис. 6, 7).

Ядра в светлоклеточных карциномах градуировали по степени атипизации в диапазоне от I до III степени, но чистая I степень опухоли встречается чрезвычайно редко. Почти всегда изменения в ядрах идентифицируют как изменения высокой (III) степени. Ввиду этого, а также с учетом присутствия смеси различных архитектурных структур градуировать САЯ по степени злокачественности довольно проблематично.

Наиболее характерными особенностями строения светлоклеточной карциномы являлось наличие множественных сложных сосочков с обильными отложениями гиалинизированного материала по типу вещества базальных мембран в основе сосочков (см. рис. 3, 5).

Наличие гиалинизированного гомогенного эозинофильного стромального фиброза — характерная особенность данной опухоли, и ее обнаруживают почти во всех случаях. Эта гиалинизированная строма являлась отражением продукции вещества базальных мембран опухолевыми клетками, причем подобный гиалинизированный матрикс намного чаще наблюдался в участках сосочкового строения и участках с ядрами высокой степени злокачественности (атипизации) по сравнению с областями, демонстрирующими другие архитектурные структуры, и при ядерных признаках I степени.

Иногда в светлоклеточных карциномах присутствовали доброкачественные и пограничные аденофиброматозные компоненты, однако наличие в составе опухоли явно инвазивных участков позволяло диагностировать подобные опухоли как карциному. Достаточно часто отмечали также митотическую активность. Некроз, кровоизлияния и лимфоцитарная инфильтрация стромы являлись переменными. В 4 наблюдениях в опухоли был выявлен обширный круглоклеточный инфильтрат с присутствием плазматических клеток, лимфоцитов и



**Рис. 8.** САЯ. Фокусы некроза и воспалительной инфильтрации в опухолевой ткани (а) и очаговые отложения солей извести (б). Окраска гематоксилин-эозином,  $\times 250$

полиморфно-ядерных лейкоцитов (рис. 8).

Иногда имели место лютеинизированные стромальные клетки и микрокальцинаты (см. рис. 8), изредка встречались псаммомные тельца.

Специальные методы окрасивания (PAS-реактивом) демонстрировали обильный гликоген в пределах цитоплазмы светлых клеток. При окраске на муцины, осуществляемой альциановым синим по Крейбергу, муцин выявлялся преимущественно в просветах тубуло-кистозных структур и обычно отсутствовал внутри клеток; лишь иногда его обнаруживали на апикальной поверхности цитоплазмы опухолевых клеток либо в цитоплазме перстневидных клеток.

В 36 (50,7%) наблюдениях светлоклеточные карциномы были ассоциированы с овариальным и тазовым эндометриозом, что объясняется общей для них мюллеровой природой происхождения.

Таким образом, светлоклеточные карциномы характеризовались широким разнообразием структур и типов клеток, которые нередко смещи-

вались. Наиболее распространены были сосочковые, тубуло-кистозные и преимущественно солидные структуры.

### Заключение

В нашем исследовании все чистые формы светлоклеточных новообразований яичников были представлены аденокарциномой. Этот же гистологический тип опухоли преимущественно выявлен и среди СЗЭОЯ с обязательным светлоклеточным компонентом. В исследуемых опухолях преобладали светлые клетки или сочетание светлых и гвоздиковых клеток. Эти клетки в основном формировали железистые, сосочковые и солидные структуры. СЗЭОЯ характеризовались умеренной степенью дифференцировки и злокачественности опухоли, а также умеренной степенью атипичности клеток. В чистых формах светлоклеточных новообразований наблюдалось, как правило, от 3 до 6 митозов в 10 полях зрения, тогда как в смешанных злокачественных эпителиальных новообразованиях яичников — до 3 митозов в 10 полях зрения. Все опухоли в большинстве случаев характеризовались инвазивным ростом. Почти у половины больных микроскопически был диагностирован сопутствующий эндометриоз. Интересным представляется тот факт, что во 2-й группе у 24% пациенток в удаленных новообразованиях были найдены очаги пограничной и злокачественной светлоклеточных опухолей. Это подтверждает теорию происхождения светлоклеточной карциномы из очагов светлоклеточной аденофибромы, выдвинутую T. Sugiyama, T. Nishida et al. [8].

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Жордания К.И. Злокачественные новообразования яичников. Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004.
2. Короленкова Л.И. Светлоклеточные (мезонефроидные) опухоли женских половых органов. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1983.
3. Fine G., Clarke H., Horn R. Mesonephroma of the ovary. *Cancer* 1973;31:398–410.
4. Kennedy A.W., Biscotti C.V., Hart W.R., Tuason L.J. Histologic correlates of progression-free interval and survival in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;50(3):334–8.
5. Pettersson F. Annual report of the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm, International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1991.
6. Behbakht K., Randall ТюСю, Benjamin I. et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1998;70(20):255–8.
7. Nishino K., Aoki Y., Amikura T. et al. Irinotecan hydrochloride (CPT-11) and mitomycin C as the first line chemotherapy for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;97:893–7.
8. Skirnisdottir I., Seidal T., Karlsson M.G. et al. Clinical and biological characteristics of clear cell carcinomas of the ovary in FIGO stages I–II. *Int J Oncol* 2005;26:177–83.
9. Scully R.E. Ovarian tumors. *J Pathol* 1977;87:686.
10. Young R.H., Scully R.E. Oxyphilic clear cell carcinoma of the ovary. A report of nine cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11(9):661–7.

## Хирургическое лечение беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников

Л.В. Адамян<sup>1</sup>, К.И. Жордания<sup>2</sup>, С.А. Мартынов<sup>1</sup>, А.Ю. Данилов<sup>1</sup>, А.В. Козаченко<sup>1</sup>, З.Р. Зурабиани<sup>1</sup>,  
Е.С. Ляшко<sup>1</sup>, А.В. Николаева<sup>1</sup>, Ю.И. Липатенкова<sup>1</sup>, Е.А. Кулабухова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова  
Министерства здравоохранения и социального развития РФ; <sup>2</sup>РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Контакты:** Сергей Александрович Мартынов samartynov@mail.ru

Представлены возможности применения новых хирургических технологий в лечении опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных. Используемое хирургическое лечение способствует нормальному протеканию беременности и сохранению репродуктивной функции. Лапароскопическое вмешательство позволяет выполнить своевременное оперативное лечение в необходимом объеме и не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, состояние плода и новорожденного.

**Ключевые слова:** беременность, опухоли яичников, опухолевидные образования яичников, лапароскопия, лапаротомия, осложнения

### Surgical treatment in pregnant women with ovarian tumors and tumor-like masses

L.V. Adamyan<sup>1</sup>, K.I. Zhordania<sup>2</sup>, S.A. Martynov<sup>1</sup>, A.Yu. Danilov<sup>1</sup>, A.V. Kozachenko<sup>1</sup>, Z.R. Zurabiani<sup>1</sup>,  
E.S. Lyashko<sup>1</sup>, A.V. Nikolayeva<sup>1</sup>, Yu.I. Lipatenkova<sup>1</sup>, E.A. Kulabukhova<sup>1</sup>

1Acad. V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; 2N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper describes the possibilities of new surgical technologies used to treat ovarian tumor and tumor-like masses in pregnant patients. The used surgical treatment contributes to the normal course of pregnancy and the maintenance of reproductive function. Laparoscopic intervention allows timely surgical treatment in a required volume and has no negative impact on the course of pregnancy and fetal and neonatal status.

**Key words:** pregnant, ovarian tumors, ovarian tumor-like masses, laparoscopy, laparotomy, complications

### Введение

Интерес к тактике ведения беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников обусловлен не только ростом частоты развития этих заболеваний, многочисленными случаями осложненного течения беременности и родов, но и сложностью диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

В последние годы отмечают рост частоты возникновения доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. Так, в некоторых регионах зафиксировано повышение частоты выявления опухолей яичников в 2,3 раза за 10 лет, ежегодный прирост при этом составил от 3 до 5% [1]. Одновременно наблюдается тенденция к увеличению частоты встречаемости данной патологии у беременных. По данным разных авторов, среди беременных этот показатель колеблется от 2 промилле до 4% (в среднем 2%) [2–6].

Проведение диагностики опухолей яичников у беременных более проблематично, нежели у небеременных. Сложности диагностики обусловлены не только наличием скудной клинической симптоматики, но и снижением информативности методов

исследования по мере возрастания срока беременности в связи с увеличением размеров матки.

Клинические проявления у беременных с доброкачественными проявлениями и опухолевидными образованиями яичников достаточно скудные. Иногда пациентки отмечают боли внизу живота, пояснице, которые чаще всего носят тупой, ноющий характер. Появление болевого синдрома обусловлено натяжением капсулы опухоли, нарушением ее кровоснабжения, сдавлением опухоли беременной маткой. Острая боль возникает, как правило, при более серьезных осложнениях и чаще всего проявляется картиной острого живота. Такая симптоматика может наблюдаться при перекруте опухоли, кровоизлиянии, разрыве капсулы. Признаки угрозы прерывания беременности имеют место у 30–75% пациенток с опухолями яичников и характеризуются тенденцией к возрастанию в III триместре беременности [2–4, 7, 8]. Обструкция родовых путей опухолью возникает в 14–21% случаев и требует экстренного оперативного родоразрешения с одновременным удалением опухоли [2–4, 7–9].

В связи с наличием неспецифической клинической картины опухолей яичников диагностика их

на ранних этапах возможна в основном только при помощи эхографии. Проведение динамического ультразвукового исследования (УЗИ) позволяет не только определить локализацию опухоли, но и оценить ее размеры, структуру, темпы роста, отношение к соседним органам. При этом по мере увеличения размеров матки наблюдается снижение диагностической ценности метода [4, 10, 11].

Дополнением к эхографии служит проведение доплерографии и цветного доплеровского картирования с исследованием внутриопухолевого кровотока. Артериальный и венозный внутриопухолевый кровотоки, как правило, выявляют при пограничных и злокачественных опухолях, однако он также может иметь место при больших эндометриоидных кистах [4, 12].

Большинство исследователей отмечают низкую информативность онкомаркера СА-125 в дифференциальной диагностике опухолей и опухолевидных образований у беременных [2–5]. В норме уровень онкомаркера СА-125 в плазме крови беременных выше, чем таковой у небеременных, и может достигать 100 Ед/мл [4]. Из-за большой частоты случаев получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов данный метод не имеет диагностической ценности при беременности.

К визуальным дополнительным методам обследования беременных с опухолями и опухолевидными образованиями малого таза и брюшной полости относят магнитно-резонансную томографию. Этот метод позволяет наиболее точно установить источник опухоли, провести подробную детализацию образования, определить распространенность патологического процесса. Однако на сегодняшний день данные относительно МРТ-диагностики опухолей у беременных пока находятся в стадии накопления [13].

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 156 беременных, у которых были выявлены опухоли и опухолевидные образования яичников. Все беременные были разделены на 3 группы. Первую группу составили 45 пациенток, получавших оперативное лечение во время беременности лапароскопическим методом. Во 2-ю группу вошли 40 больных, которым оперативное лечение было проведено при различных сроках гестации путем лапаротомии. В 3-ю группу, включившей 71 беременную, оперативное лечение выполняли при родоразрешении путем кесарева сечения. Средний возраст больных составил 28,5 года.

Сроки гестации, при которых были обнаружены опухоли яичников, варьировали. Чаще всего опухоли выявляли в I триместре (67% обследуемых), при этом у каждой 3-й пациентки — в сроки 5–7 нед. Во II триместре опухолевые образования были диагностированы у 24% больных, тогда как в III триместре — лишь у 1%. В 5% случаев опухоли яичников стали интраоперационной находкой во время выполнения кесарева сечения. Около 3% пациенток

знали о наличии опухоли или опухолевидного образования яичника до беременности, однако за хирургической помощью не обращались.

УЗИ позволяло достаточно четко установить размеры, локализацию и структуру опухоли или опухолевидного образования яичника. Согласно нашим данным, чувствительность метода в определении морфологической структуры образований яичников составила 74%, а при сочетании с доплерографией достигала 93%.

Двенадцати больным с целью верификации диагноза и для исключения вероятности злокачественного роста в сроки 12–16 нед беременности была выполнена МРТ. По данным МРТ у 7 пациенток были выявлены кистозные тератомы, у 2 — эндометриоидные кисты яичников, у 2 — серозные цистаденомы и у 1 — муцинозная цистаденома. В 100% случаев наблюдалось соответствие МРТ- и патоморфологического диагнозов, что свидетельствует о высокой разрешающей способности данного метода. В одном из наблюдений удалось верифицировать двусторонние эндометриоидные кисты яичников, тогда как по данным УЗИ предполагалось наличие двусторонних, возможно, пограничных цистаденом.

Выполнение экстренной операции в связи с перекрутом опухоли потребовалось лишь 4% больных. Основным показанием к назначению планового оперативного лечения было наличие опухоли яичника и невозможность исключить бластоматозный процесс. Из 85 операций, проведенных во время беременности, в I триместре было выполнено 4%, во II — 95%, в III — 1%. В 45 случаях операцию осуществляли лапароскопическим доступом, в 40 — лапаротомным, в 71 — в ходе кесарева сечения.

Лапароскопический метод был применен нами в 3 случаях в I и в 42 наблюдениях — во II триместрах беременности. При проведении лапароскопии у беременных необходимо выделить ряд особенностей. Обычно иглу Вереща вводят не в области пупочного кольца, а на 2–5 см выше него. Места введения основного и дополнительных троакаров зависят от срока беременности, размеров, локализации и подвижности опухоли. В случае «закрытой» методики мы рекомендуем использовать тупоконечный троакар. Для создания пневмоперитонеума целесообразно применение углекислого газа, так как он лучше других газов растворяется в плазме крови. Во избежание неблагоприятного воздействия пневмоперитонеума на беременную и плод внутрибрюшное давление не должно быть более 8–10 мм рт. ст., положение Тренделенбурга не должно превышать угол 15°. Для того чтобы не допустить компрессии нижней полой вены, рекомендован небольшой наклон операционного стола влево. Обязательное условие — отказ от внутриматочного манипулятора и использования монополярного электрода, показано применение механических инструментов и биполярного электрода. Методом выбора анестезии является эндотрахеальный наркоз с использованием только релаксантов короткого действия и полным отказом от

декураризации. Выполнение лапаротомных операций происходило в соответствии с общепринятой методикой.

Объем операции у большинства больных был максимально щадящим. Так, деторсия придатков матки выполнена в 4% случаев, резекция одного яичника — в 84%, резекция обоих яичников — в 6%, резекция одного яичника и биопсия контралатерального яичника — в 7%, аднексэктомия и резекция контралатерального яичника — в 5%, то же в комбинации с удалением сальника — в 1%. В структуре опухолей и опухолевидных образований яичников преобладали зрелые кистозные тератомы (50%), эндометриоидные кисты (31%), цистаденомы (14%). Пограничные опухоли у 4 (5%) больных были представлены пограничными цистаденомами. В то же время из 71 операции, проведенной во время кесарева сечения, в 96% случаев была выполнена резекция одного, а в 4% — обоих яичников. Морфологический состав образований, удаленных при кесаревом сечении, был представлен тератомами (86%), эндометриоидными (10%) и параовариальными (4%) кистами.

В послеоперационном периоде больным назначали антибактериальные препараты (в основном синтетические пенициллины в комбинации с клавулановой кислотой), спазмолитики, токолитические средства. Внутривенное капельное введение 25% раствора сернокислой магнезии (20 мл на 200 мл физиологического раствора) осуществляли всем пациенткам уже в первые часы после операции и далее в течение 2–5 сут. При недостаточной эффективности спазмолитической терапии после 18 нед гестации использовали следующую методику: внутривенное капельное введение токолитиков, в случае если больные не получали их до операции, начинали во время выполнения оперативного вмешательства и продолжали в течение первых суток в послеоперационном периоде (гинипрал в дозе 2–4 мл на 400 мл физиологического раствора). Начиная со вторых суток послеоперационного периода пациенток переводили на таблетированную форму (гинипрал — 5 мг 4–6 раз в сутки в течение 3–7 дней).

### Результаты

Из 85 больных 1-й и 2-й групп, оперированных в различные сроки гестации, у 80 (94%) беременность закончилась родами в срок: у 68 (80%) — самопроизвольными и у 12 (14%) — оперативными. Преждевременными родами завершились 3 (4%) беременности. У 1 пациентки, прооперированной на сроке 15 нед на фоне интенсивной медикаментозной терапии по поводу выраженного болевого синдрома и угрозы прерывания беременности, на вторые сутки после операции произошел самопроизвольный выкидыш. Еще у 1 больной, прооперированной на сроке 27 нед, беременность завершилась антенатальной гибелью плода на сроке 35 нед.

При анализе массы тела рожденных детей, оценке их состояния по шкале Апгар статистически

значимых различий по сравнению с детьми, рожденными женщинами без опухолей яичников, не выявлено.

Таким образом, хирургическое лечение беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников имеет целый ряд особенностей в отличие от операций, выполняемых у небеременных. На сегодняшний день общепризнанной является сама возможность осуществления операции во время беременности, причем не только лапаротомным, но и лапароскопическим методом [2–6]. Вне зависимости от срока беременности хирургические вмешательства проводят по экстренным показаниям (в случае перекрута опухоли, при ее некрозе, разрыве или кровотечении), а также при подозрении на наличие злокачественного процесса. Выполнение плановых операций напрямую зависит от срока гестации. Большинство специалистов придерживаются выжидательной тактики в отношении пациенток, имеющих кистозные образования в I триместре беременности [2–7, 9]. Это обусловлено тем, что в значительной доле случаев указанные образования представляют собой кисты желтого тела беременности. При обнаружении опухоли в III триместре беременности основной задачей становится оценка характера образования и вероятности самопроизвольных родов. В случае наличия высокого риска создания опухолью препятствия при родах выполнение операции показано в плановом порядке или с началом родовой деятельности. Хирургическое пособие складывается из кесарева сечения и оперативного вмешательства на яичнике, объем которого зависит от конкретной ситуации и данных срочного гистологического исследования. В случае если опухоль располагается над входом в малый таз и не создает препятствий для рождения ребенка, роды проводят *per vias naturalis* с последующим удалением образования яичника в послеродовом периоде. Оптимальным периодом для осуществления планового оперативного лечения признано начало II триместра (16–18 нед), так как к этому сроку происходят завершение органогенеза, созревание фетоплацентарного комплекса, самостоятельная резорбция кист желтого тела, размеры беременной матки относительно невелики и не препятствуют проведению операции [2–7, 9].

Использование лапароскопического метода в хирургическом лечении беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников имеет целый ряд преимуществ: снижение травматичности операции, сокращение ее продолжительности, отсутствие отрицательного влияния на течение беременности, состояние плода и новорожденного, возможность выполнения своевременного оперативного лечения в необходимом объеме. Согласно нашим исследованиям, применение эндоскопической методики позволило снизить объем кровопотери во время операции на 85%, выраженность болевого синдрома, количество применяемых анальгетиков — на 42%, продолжительность операции — на



22% по сравнению с этими показателями в группе больных, подвергшихся лапаротомии.

В нашем исследовании не зарегистрировано достоверного увеличения частоты случаев возникновения преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела при выполнении хирургического вмешательства во время беременности. Возможно, это связано с малым числом операций, проведенных в I и III триместрах беременности.

Особое внимание стоит уделить пограничным и злокачественным опухолям яичников. Так, по данным литературы [8, 14–16], среди всех опухолей, выявляемых на фоне беременности, частота встречаемости указанных образований составляет 2–3 и < 1% соответственно. Согласно нашим собственным сведениям и данным большинства исследователей [4, 8, 14, 15], среди пограничных опухолей преобладают в основном серозные и муцинозные цистаденомы, в то время как среди злокачественных образований ведущее место занимают герминогенные опухоли. У беременных они, как правило, находятся на ранних стадиях роста и распространения: 83,8% злокачественных образований и 95% пограничных опухолей соответствуют I стадии (у небеременных — только 27,1 и 79,6% соответственно) [14]. В связи с этим при герминогенных и пограничных опухолях у беременных оправданным является использование щадящей органосохраняющей тактики [14–16]. Наиболее приемлемым вариантом операции служит выполнение односторонней аднексэктомии в комбинации с резекцией большого сальника, биопсией или резекцией контралатерального яичника, биопсией брюшины ( $n=10$ ) с проведением срочного гистологического исследования во время кесарева сечения или в послеродовом периоде.

Однако при выявлении злокачественных эпителиальных опухолей (рак) объем оперативного лечения зависит от множества факторов, таких как гистологическое строение опухоли, степень дифференцировки, стадия процесса, срок беременности, возраст, наличие детей у пациентки и ее желание. В подобных случаях необходима консультация онколога. В нашем исследовании 4 больным с пограничными серозными и муцинозными цистаденомами была выполнена односторонняя аднексэктомия с биопсией контралатерального яичника, в 1 случае дополненная осуществлением резекции большого сальника. Последующее течение беременности у всех пациенток было спокойным и завершилось родами в срок. Кроме того, им не потребовалось дальнейшего хирургического или медикаментозного лечения, и объем проведенных операций был окончательным.

### Заключение

Несмотря на то что на сегодняшний день большинство принципов хирургического лечения беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников являются общепризнанными, многие вопросы остаются нерешенными. Прежде всего это обусловлено сложностями дифференциальной диагностики доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей ввиду отсутствия высокоинформативных методов обследования. Не меньший интерес представляют также исследования, направленные на профилактику осложнений в послеперационном периоде, изучение влияния самой беременности на развитие опухоли. Решение данных задач требует проведения дальнейших исследований в этой области.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Триада-Х, 1999.
2. Мананникова Т.Н. Тактика ведения беременных с доброкачественными опухолями яичников. Рос вестн акуш-гинекол 2001;1(2):65–7.
3. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Попов А.А. и др. Лапароскопия в диагностике и лечении кист и доброкачественных опухолей яичников у беременных и родильниц. Рос вестн акуш-гинекол 2002;(6):65–6.
4. Романова Е.Л. Современные подходы к хирургическому лечению беременных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
5. Sherard G.B., Hodson C.A., Williams H.J. et al. Adnexal masses and pregnancy: a 12-year experience. Am J Obstet Gynecol 2003;189:358–62.
6. Soriano D., Yefet Y., Seidman D.S. et al. Laparoscopy versus laparotomy in the management of adnexal masses during pregnancy. Fertil Steril 1999;71:955–60.
7. Schmeler K., Mayo-Smith W., Manuel M.D. et al. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. Obstet Gynecol 2005;105:1098–103.
8. Chih-Feng Y., Shu-Ling L., William M. et al. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. Fertil Steril 2009; 91:1895–902.
9. Whitecar M., Turner S., Higby M.K. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. Am J Obstet Gynecol 1999;181:19–24.
10. Демидов В.Н., Гус А.И., Адамян Л.В. Кисты придатков матки и доброкачественные опухоли яичников. Эхография органов малого таза у женщин. Практическое пособие. Выпуск 2. М., 1999.
11. Zanetta G., Mariani E., Lissony A. et al. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. Br J Obstet Gynecol 2003;110:578–83.
12. Wheeler T., Fleischer A. Complex adnexal mass in pregnancy: predictive value of color Doppler sonography. J Ultrasound Med 1997;16:425–8.
13. Aytakin O., Randy E., Jesse M.K. et al. Magnetic resonance imaging of cystic adnexal lesions during pregnancy. Curr Probl Diagn Radiol 2008;37:139–44.
14. Leiserowitz G., Xing G., Cress N. et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? Gynecol Oncol 2006;101:315–21.
15. Amant F., van Calsteren K., Vergote I. et al. Gynecologic oncology in pregnancy. Crit Rev Oncol/Hematol 2008;67:187–95.
16. Moran B.J., Yano H., Al Zahir N. et al. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. Lancet Oncol 2007;8:536–44.
17. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1998.

## Злокачественные новообразования яичников и полинеоплазии: клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз

П.З. Куталиа, В.Ю. Сельчук, Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, В.М. Шелепова, Т.И. Захарова  
РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Контакты: Юлия Геннадьевна Паяниди [raian-u@rambler.ru](mailto:raian-u@rambler.ru)

В статье подробно рассмотрены вопросы клиники, диагностики, закономерности развития, прогноз злокачественных новообразований яичников и полинеоплазий. Цель исследования — изучение клинических особенностей первично-множественных злокачественных новообразований с поражением яичников и определение путей улучшения их диагностики.

**Ключевые слова:** первично-множественные злокачественные новообразования яичников, полинеоплазии, клиника, диагностика, закономерности развития, прогноз

### Ovarian malignancies and polyneoplasias: clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosis

P.Z. Kutalia, V.Yu. Selchuk, Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania, V.M. Shelepova, T.I. Zakharova  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the clinical picture, diagnosis, mechanisms of development, and prognosis of ovarian malignancies and polyneoplasias in detail. The purpose of the investigation was to study the clinical features of polyneoplasms with the involvement of the ovaries and to define the ways of improving their diagnosis.

**Key words:** ovarian polyneoplasms, polyneoplasias, clinical presentation, diagnosis, mechanisms of development, prognosis

#### Введение

Рак яичников (РЯ) является 4-й по частоте встречаемости у женщин фатальной опухолью. РЯ редко диагностируется на ранних стадиях и плохо поддается лечению, в связи с чем уровень смертности населения от этой патологии практически не отличается от уровня заболеваемости [1, 2]. Однако с позиции стратегии противораковой борьбы в перспективе нельзя ожидать существенных сдвигов в снижении смертности от РЯ только за счет совершенствования методов лечения. Неудачи в попытках улучшить выживаемость онкологических больных вызваны отсутствием надежных скрининговых программ, позволяющих выявлять злокачественные опухоли на ранних стадиях. В связи с этим чрезвычайно интересным представляется использование моделей первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН).

Под первичной множественностью опухолей понимают независимое возникновение и развитие у 1 больного  $\geq 2$  новообразований. При этом пораженными могут быть не только разные органы различных систем, но и парные органы, а также мультицентрически один орган.

ПМЗН с поражением яичников являются редкой патологией. Среди 3259 пациенток со злокачественными новообразованиями яичников, находившихся на лечении в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1990 по 2008 г., полинеоплазия была выявлена в 8,1 % случаев.

**Цель исследования** — изучение клинических особенностей ПМЗН с поражением яичников и определение путей улучшения их диагностики.

#### Материалы и методы

В исследование вошли 264 больные с ПМЗН, у которых одна из опухолей была локализована в яичниках. Материалом для исследования молекулярно-генетических особенностей первично-множественных и метастатических опухолей послужили архивные образцы тканей органов, взятые в ходе выполнения оперативных вмешательств. Материал был получен от 36 пациенток с диагностированными эндометриодным РЯ и раком матки (рак эндометрия — РЭ). Каждый образец был подвергнут препаративной микродиссекции с выделением пораженной и интактной обла-

стей, из которых в последующем выделяли образцы ДНК. Уровни маркеров СА-12.5, СА-15.3 в сыворотке крови анализировали ретроспективно. До 2004 г. исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе COBAS CORE II («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария), а с 2004 г. — на электрохемилюминесцентном автоматическом анализаторе ELECSYS 2010 («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»). Во всех случаях для работы использовали диагностические тест-системы производства фирмы «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.».

У 264 больных были выявлены 562 первично-множественные опухоли. При этом преобладало сочетание 2 опухолей ( $n=468$ ; 83,27%). Случаи тройной локализации зафиксированы в 78 (13,88%) наблюдениях. Четыре опухоли имели место у 4 (2,85%) пациенток. Случаев развития у 1 больной  $\geq 5$  новообразований не зарегистрировано. Различия были статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Важным моментом в классификации множественных опухолей является время их возникновения. Классически по времени появления первично-множественные опухоли подразделяют на синхронные (возникшие одновременно) и метакхронные (развившиеся через определенные промежутки времени). Синхронно-метакхронный и метакхронно-синхронный типы возникновения ПМЗН могут встречаться при тройной комбинации опухолей и более (так называемый сочетанный тип полинеоплазий).

Вопрос временной границы между синхронностью и метакхронностью длительное время оставался открытым. Однако на сегодняшний день наиболее достоверным и приемлемым, хотя и достаточно условным, интервалом появления второй метакхронной опухоли считают срок  $> 6$  мес с момента установления диагноза первой. При этом, в сущности, определить точные границы времени возникновения опухоли не представляется возможным. Прежде всего, это обусловлено тем, что при одновременном начале развития нескольких опухолей одна из них, обладающая более интенсивным темпом роста, проявляет себя клинически быстрее и, следовательно, может быть диагностирована раньше. Таким образом, целесообразнее указывать не сроки возникновения множественных опухолей, а сроки их выявления.

Из 562 первично-множественных опухолей метакхронные новообразования были выявлены в 279 (49,11%) наблюдениях, синхронные — в 241 (42,88%). У 45 (8,01%) больных опухоли являлись сочетанными.

В случаях метакхронных или сочетанных первично-множественных опухолей первая опухоль редко была локализована в яичниках (табл. 1).

**Таблица 1.** Последовательность выявления опухолей яичников у пациенток с метакхронными полинеоплазиями

Опухоль яичников	Число больных	
	абс.	%
1-я	30	22,56
2-я	96	72,18
3-я	7	5,26
Всего...	133	100

По нашим предположениям, данный факт связан с тем, что больные со злокачественными овариальными новообразованиями обращаются за помощью в далеко запущенных стадиях, когда 5-летняя выживаемость едва достигает 10%, поэтому 2-я и последующие опухоли чаще всего просто «не успевают» проявиться. Это еще раз доказывает необходимость создания специальных скрининговых программ, позволяющих диагностировать РЯ на ранних стадиях.

При полинеоплазиях злокачественные новообразования яичников чаще всего сочетались с опухолями молочной железы ( $n=102$ ; 38,63%), тела матки ( $n=79$ ; 30%), толстой кишки ( $n=21$ ; 7,81%) и шейки матки ( $n=19$ ; 7,22%). Локализация новообразований в других органах в сочетании с опухолью яичников имела место в единичных наблюдениях (табл. 2).

**Таблица 2.** Поорганное распределение остальных опухолей у больных со злокачественными новообразованиями в яичниках

Локализация остальных опухолей	Число больных	
	абс.	%
Вульва	1	0,38
Желудок	6	2,28
Кожа	7	2,66
Костная ткань	2	0,76
Легкое	2	0,76
Молочная железа	102	38,63
Мочевой пузырь	2	0,76
Мягкие ткани	2	0,76
Толстая кишка	21	7,81
Тело матки	79	30
Маточная труба	6	2,28
Шейка матки	19	7,22
Щитовидная железа	3	1,14
Надпочечник	1	0,38
Органы кроветворения	7	2,66
Поджелудочная железа	1	0,38
Почка	3	1,14
Всего...	264	100

Такое частое сочетание при полинеоплазиях злокачественных новообразований яичников с опухолями тела матки и молочной железы, в патогенезе которых немаловажную роль играют эстрогены, отнюдь не случайно [3]. Это еще раз подтверждает имеющиеся в мировой литературе сведения о том, что развитие полинеоплазий в большинстве случаев бывает связано с нарушением гормонального статуса организма, чем и объясняется большое число гормональнозависимых множественных опухолей [3].

Однако на возникновение первично-множественных опухолей оказывают влияние не только гормональные факторы. В последнее время все большее внимание уделяют участию в развитии полинеоплазий наследственных факторов. При изучении определенных аспектов семейных историй пациенток с ПМЗН были получены генетические корреляции, объясняющие частое совместное проявление при полинеоплазиях таких форм опухолей, как рак молочной железы (РМЖ), толстой кишки (РТК), желудка (РЖ), РЯ и РЭ, что предполагает наличие сходного генетического механизма канцерогенеза [4]. Последние данные представляют особый интерес, поскольку в случае если у больной с ПМЗН одна из первичных опухолей соответствует указанным выше локализациям, можно ожидать появления в отдельно взятых семьях аналогичных, не связанных с множественным процессом, опухолей у родственников (рис. 1) [4].

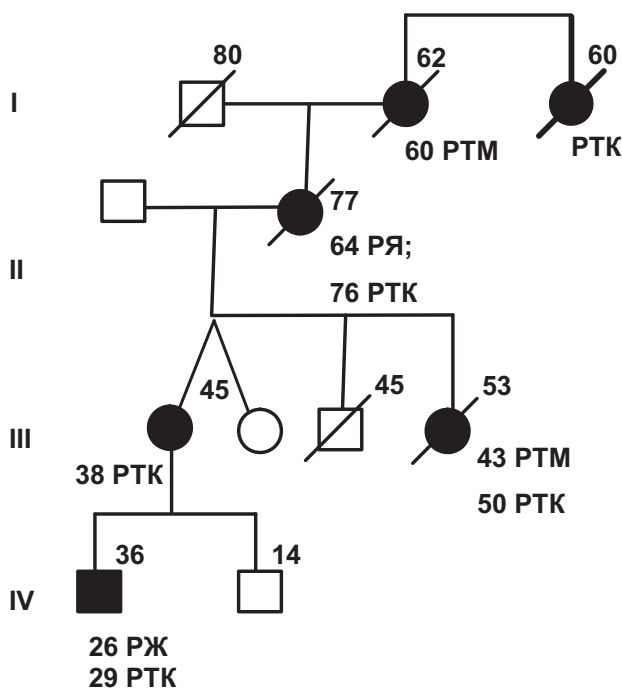


Рис. 1. Родословная семьи Б. (РТМ — рак тела матки)

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживают случаи метакронных ПМЗН шейки матки и яичников, когда овариальные новообразования возникали после проведения сочетанной лучевой терапии по поводу рака шейки матки (РШМ). Таких наблюдений у нас немного — всего 7 случаев. При этом опухоли шейки матки были представлены плоскоклеточным раком, а заболевание яичников, как правило, выявляли через  $\geq 10$  лет после проведения лучевой терапии. По-видимому, во всех этих наблюдениях имел место ятрогенный радиоиндуцированный РЯ.

Дифференциальная диагностика ПМЗН яичников базируется только на данных гистологического исследования. Однако вся сложность проблемы РЯ заключается в особенностях этиологии и патогенеза данных опухолей, а также в уникальности гистогенеза яичника и его роли в жизнедеятельности женского организма. В связи с этим в диагностике ПМЗН яичников применяют комплексный подход, который включает целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, иммунологических и молекулярно-генетических методов исследования. При затруднении определения природы опухолей яичников (первичные или метастатические) в нашем исследовании наряду с гистологическими методами диагностики были использованы иммунологические или молекулярно-генетические методы.

Особые сложности возникают при осуществлении дифференциальной диагностики синхронных эндометриоидных злокачественных опухолей тела матки и яичников. Нами проведена оценка эффективности применения молекулярно-генетических технологий для анализа клонального происхождения множественных опухолей репродуктивной системы женского организма. Материал получен от 36 женщин, у которых была диагностирована синхронная эндометриоидная аденокарцинома яичников и тела матки. На основании результатов клинического и гистологического исследования каждое наблюдение было расценено либо как случай первичной опухоли с метастазированием, либо как синхронный первично-множественный рак.

На I этапе выполняли исследования молекулярно-генетического разнообразия в опухолевых и нормальных тканях органов путем анализа мутаций гена *K-RAS* и феномена потери гетерозиготности генов *RASSF1A* и *p53* (LOH-анализ).

**Анализ мутаций гена *K-RAS*.** Одним из наиболее изученных онкогенов, активацию которого часто отмечают при РЯ, является ген *K-RAS*. Он кодирует близкородственные мембраносвязанные белки (p21ras), состоящие из 188–189 аминокислотных остатков. Эти белки обладают ГТФазной активностью.

стью и входят в группу так называемых G-белков, которые играют ключевую роль в пролиферации и дифференцировке клеток. Белки p21ras участвуют в передаче различных сигналов в клетке. Нарушение функции p21ras обуславливает изменение сигнальной системы, что в свою очередь приводит к трансформации клетки. Этим объясняется наличие высокой частоты соматических мутаций в протоонкогене *K-RAS* при опухолях различной локализации. Мутации в этом гене содержат около 30% всех неоплазий человека. Известно, что характер мутаций в гене *K-RAS* зависит от гистологического типа и локализации опухоли, что позволяет обсуждать перспективность исследований мутаций гена *K-RAS* для осуществления дифференциальной диагностики.

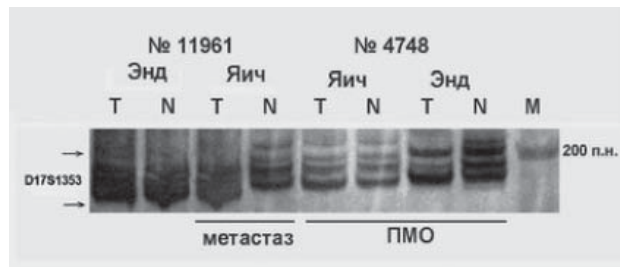
При рестрикции продукта полимеразной цепной реакции — ПЦР (157 пар нуклеотидов — п.н.) в случае отсутствия мутации существует 2 сайта для эндонуклеазы, что приводит к образованию 3 фрагментов (114, 29 и 14 п.н.). При наличии мутации вследствие исчезновения одного из сайтов рестрикции происходит образование фрагментов 143 и 14 п.н.

**Анализ потери гетерозиготности (ЛОН-анализ)** был выполнен с использованием полиморфных микросателлитных маркеров для аллелей D3S4614 (3p21.31), D3S4604 (3p21.31–p21.2) гена *RASSF1A* и аллелей D17S578 (17p13) и D17S1353 (17p13) гена *p53*. Для проведения анализа ЛОН сравнивали интенсивность аллелей высокой (H-аллели) и низкой (L-аллели) молекулярной массы в соответствующих парах опухоль — норма. Случаи с уменьшением интенсивности одного из аллелей  $\geq 50\%$  рассматривали как ЛОН.

На следующем этапе определяли, являются ли случаи множественных опухолей полинеоплазиями или же они имеют метастатическое происхождение. Доказано, что каждая ткань характеризуется своим, как правило, уникальным набором микросателлитных локусов, имеющих различную длину. Именно этот феномен используют для анализа происхождения опухолей. В случае если опухоли возникли независимо друг от друга, картина расположения микросателлитных полос у них будет разной, если же вторая опухоль является метастазом — будет наблюдаться соответствие микросателлитов.

В результате сопоставительного анализа аллельного дисбаланса в опухолевых и нормальных тканях исследованных органов в каждом из 36 случаев были сделаны заключения о природе множественности поражения (пример продемонстрирован на рис. 2).

На фореграмме, представленной на рис. 2, видно, что у больной № 11 961 выявлена «лестница»



**Рис. 2.** Электрофоретическое разделение продуктов ПЦР образцов тканей яичника и эндометрия больных № 11 961 и 4748 по локусу D17S1353 (ПМО — первично-множественное образование, Энд — эндометрий, Яич — яичник, Т — опухоль, N — норма)

из неспецифических фрагментов разных длин для опухолей и нормы различных органов. Очевидно, что опухоль яичника (Т Яич) образца пациентки 11 961 значительно отличается от своей нормы и практически совпадает с характеристиками как опухоли эндометрия (Т Энд), так и прилежащей к ней ткани. Это дает основание рассматривать полученный результат как указание на метастатическое происхождение опухоли яичника.

Примером трактовки происхождения первичной множественности являются образцы опухолей яичника и эндометрия больной № 4748. На рис. 2 отражено, что наборы фрагментов ДНК маркера D17S1353 совпадают в нормальных тканях, но отличаются в опухолевых тканях яичника и эндометрия.

В целом сравнение полученных результатов с данными гистологических исследований показало, что в 30 случаях было полное или почти полное совпадение результатов молекулярно-генетического анализа 6 полиморфных локусов и заключения гистологов. В 6 наблюдениях выводы молекулярных и гистологических исследований не совпадали.

Для уточнения результатов молекулярно-генетического исследования 6 несовпадающих случаев были выполнены дополнительные исследования 6 других полиморфных локусов гена *RASSF1* (D3S2405, D3S2409, D3S3047, D3S2454, D3S2456 и D3S1766). Кроме того, в качестве контроля дополнительно провели изучение 2 случаев с полным соответствием ранее полученных результатов. Результаты дополнительных исследований представлены в табл. 3.

Природа возникновения опухолей, оцененная по результатам проведенных дополнительно молекулярно-генетических исследований, была подтверждена во всех 5 случаях и полностью совпадала с первоначальными данными экспериментальных заключений.

Для большей определенности было выполнено сопоставление результатов молекулярно-генетических исследований с клиническими на-

**Таблица 3.** Результаты дополнительного исследования молекулярно-генетического разнообразия в опухолевых и нормальных тканях органов

№ пациентки: локализация опухоли	Маркер					
	D3S24O5 3p25.3	D3S3O47 3p22.3	D3S24O9 3p21.31	D3S2456 3p21.31	D3S1766 3p21.1	D3S2454 3p14.1
5406: яичник эндометрий	ni ni	ni ni	O ni	Д Mi	Mi ni	O O
5441: яичник эндометрий	Д,a ni	ni O	O ni	Д ni	O O	O O
11 961: яичник эндометрий	ni ni	Д ni	Д Д,a	ni Д	Д Д	O O
4748: яичник эндометрий	Д ni	ni ni	Mi Mi	ni Д	Д,a Д	O O
5342: яичник эндометрий	ni ni	O O	O O	O O	O O	ni O
5129: яичник эндометрий	Д ni	ni ni	ni ni	Mi ni	ni ni	O ni
4722: яичник эндометрий	ni ni	ni O	Mi Mi	Д Д,a	O Mi	O O
7512: яичник эндометрий	Д,a ni	O ni	ni O	ni O	O Д	O O

**Примечание.** O — сохранение гетрозигомности, Д — делеция, Д,a — делеция с амплификацией второго аллеля, Mi — нестабильность микросателлитов как изменение длин маркера, ni — неинформативный случай.

блюдениями этих случаев: само течение заболевания, а также отдаленные результаты лечения данных пациенток с большей долей вероятности позволяют предположить, что первоначально диагноз морфологами был интерпретирован неверно. Таким образом, результаты проведенного пилотного исследования свидетельствуют о том, что молекулярно-генетические подходы могут иметь большое значение в дифференциации первично-множественного рака и первичной опухоли с метастазированием.

Приоритетная роль в доклинической диагностике полинеоплазий принадлежит комплексному определению опухолевых маркеров в сыворотке крови больных. Повышение уровня маркера СА-125, наряду с маркерами СА-15.3, СА-19.9, РЭА (раковоэмбриональный антиген), может навести клинициста на мысль о существовании у больной 2 опухолевых процессов, один из которых локализуется в яичниках.

При анализе показателей маркеров СА-125 и СА-15.3 у 48 пациенток с первично-множественным синхронным РМЖ и РЯ были получены следующие

результаты: уровень маркера СА-15.3 был повышен в 10 (20,8%), а маркера СА-125 — в 42 (87,5%) наблюдениях (средний уровень составил 1250,8 Ед/мл).

В контрольной группе, состоявшей из 32 больных РМЖ с метастазами в яичниках, уровень маркера СА-15.3 был выше верхнего предела нормы в 24 (75%) случаях, а маркера СА-125 — в 21 (65,6%) наблюдениях (средний уровень составил 249 Ед/мл).

### Выводы

1. Одним из направлений ранней диагностики метастазных опухолей у пациенток с полинеоплазиями является формирование групп риска по возникновению множественных опухолей и разработка тактики мониторинга.

2. С учетом того что в подавляющем большинстве случаев при полинеоплазиях у женщин злокачественные новообразования яичников сочетаются с опухолями тела матки, молочной железы, толстой кишки и желудка, пациенток с гормонозависимыми злокачественными опухолями и опухолями органов желудочно-кишечного тракта (особенно если у их родственников в анамнезе

были отмечены ПМЗН или солитарные опухоли перечисленных локализаций) рекомендуется относить к группе риска по возникновению множественных опухолей.

3. Больных с гормонозависимыми злокачественными новообразованиями и опухолями органов желудочно-кишечного тракта, входящих в группу риска по возникновению множественных опухолей, следует ориентировать на длительное, регулярное определение комплекса онкомаркеров (СА-12.5, СА-15.3, СА-19.9, РЭА). Повышение уровней хотя бы одного или нескольких из указанных маркеров должно стать основанием для проведения тщательного обследования пациентки на предмет возможного обнаружения у нее второй опухоли.

4. После лечения РШМ с использованием лучевой терапии (в качестве как самостоятельно метода, так и в составе комбинированного или комплексного лечения) большинство метастатических опухолей у больных возникает в так называемых зо-

нах лучевого воздействия. При этом время выявления второго заболевания чаще всего составляет  $\geq 10$  лет.

5. При полинеоплазиях в ряде случаев для прояснения клинической ситуации первично-множественного или метастатического поражения только гистологических критериев бывает недостаточно, в связи с чем в этих целях следует применять комплексный подход, который включает целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

6. При осуществлении дифференциальной диагностики синхронных злокачественных новообразований тела матки и яичников (особенно в случаях эндометриоидной аденокарциномы) рекомендуется применение молекулярно-генетических методов. Использование других методов дифференциальной диагностики эндометриоидных опухолей в настоящее время является малоэффективным.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. Опух жен репродукт сист 2009;(1-2):76-80.  
2. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Блюменберг А.Г. и др. Опухоли яичников. В кн.: Клиническая онкогинекология.

Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005; с. 220-69.  
3. Dammann R., Schagdarsurengin U., Seidel C. et al. The tumor suppressor RASSF1A in human carcinogenesis: an update. *Histol Histopathol* 2005;20(2):645-63.

4. Паяниди Ю.Г., Сельчук В.Ю., Жордания К.И. и др. Первично-множественные злокачественные новообразования половых органов у женщин: пути профилактики. Опух жен репродукт сист 2010;(1):51-4.

## Психические расстройства у пациенток со злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы: обзор литературы

М.А. Самушия

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

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

*Проблема психических расстройств в онкологической практике обсуждается в многочисленных изданиях. Одним из наиболее актуальных вопросов психоонкологии является изучение распространенности и спектра психической патологии у больных раком органов женской репродуктивной системы (РОЖРС). В данной работе представлен экскурс в проблему психических нарушений у пациенток с РОЖРС, отмечено разнообразие описанных в литературе психопатологических феноменов, встречающихся у этой категории больных, что рядом исследователей объясняется наличием дополнительных соматогенных условий, усложняющих картину традиционно выделяемых в онкологической практике стрессобразующих факторов, наиболее значимыми из которых являются гормональные нарушения, возникающие вследствие выполнения «калечащих» операций (мастэктомия, гистерэктомия и др.) и применения гормонотерапии у больных РОЖРС с сохраненной менструальной функцией.*

**Ключевые слова:** психоонкология, психические расстройства, рак органов женской репродуктивной системы

---

### Mental disorders in patients with female reproductive system malignancies: a review of literature

M.A. Samushia

Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The problem of mental disorders in oncological practice is discussed in many publications. To study the prevalence and spectrum of mental health disorders in patients with cancer of the female reproductive system (CFRS) is one of the most urgent issues of psycho-oncology. This paper gives an excursus into the problem of mental disorders in patients with CFRS and points out a diversity of the psychopathological phenomena that have been described in the literature and are encountered in this category of patients, as ascribed by a number of investigators to the presence of somatogenic conditions that complicate the pattern of the stress factors that are traditionally identified in oncological practice, the most important factors of them are hormonal derangements resulting from damaging operations (mastectomy, hysterectomy, etc.) and hormone therapy performed in CFRS patients with preserved menstrual function.*

**Key words:** psycho-oncology, mental disorders, cancer of the female reproductive system

---

В настоящее время наблюдается возрастание интереса к онкологическим заболеваниям женских репродуктивных органов, что связано со значительным омоложением контингента больных, страдающих злокачественными новообразованиями гинекологической системы и молочной железы [1]. Среди больных раком репродуктивной системы значительную часть составляют женщины трудоспособного возраста, что обуславливает повышенный уровень требований к их реабилитации [2]. Многие авторы подчеркивают важность проблемы, указывая на ее значение в связи с ежегодно возрастающей заболеваемостью раком у женщин детородного возраста, и рассматривают опухоли данной локализации как угрозу репродуктивной функции женского населения.

Рак органов женской репродуктивной системы (РОЖРС) является сложной и чрезвычайно актуальной проблемой XXI в. Так, рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин и 3-е место в общей популяции населения, уступая по частоте только опухолям легкого и желудка [1, 3]. Заболеваемость и смертность от РМЖ у женщин за последние десятилетия продолжают возрастать во всех странах мира. Самые высокие показатели заболеваемости РМЖ зарегистрированы в США (32% всех впервые диагностированных случаев рака у женщин). Риск развития инвазивного рака в течение жизни составляет 12,6% (1 из 8 женщин). Частота заболеваемости РМЖ в Запад-



ной Европе значительно ниже, самые высокие показатели зарегистрированы во Франции (86 на 100 тыс.). Самая низкая частота заболеваемости отмечена в странах Африки и Азии [4]. В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин РМЖ с 1985 г. вышел на 1-е место и в 2004 г. составил 19,8% случаев. При этом прирост заболеваемости за 10 лет (1994–2004) — 35,6%. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, смертность от РМЖ в России не снижается из-за выявления заболевания в поздние сроки. В 2004 г. РМЖ I–II стадии был диагностирован у 61,6% больных, III — у 25,4%, IV стадии — у 11,9%.

Злокачественные опухоли гинекологической локализации — рак тела (РТМ) и шейки (РШМ) матки, рак яичников (РЯ) — являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, их суммарная доля превышает 35% [5]. Рак эндометрия (РЭ), или РТМ, занимает 2-е место по распространенности среди онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы (ОЖРС). В России за последние 10 лет заболеваемость РТМ возросла на 53% [6, 7]. В США РЭ занимает 1-е место среди онкологических заболеваний женских половых органов, в 2004 г. там было зарегистрировано 40 320 новых случаев болезни и 7090 смертельных исходов от нее [8].

В общей структуре заболеваемости в России РШМ составляет около 20% и занимает 6-е место, а среди органов репродуктивной системы — 3-е место после РМЖ и РЭ. В нашей стране в течение последних 20 лет ежегодно регистрируют до 15 тыс. впервые заболевших РШМ, что составляет около 7% общего числа онкологических больных. Выживаемость пациенток с РШМ непосредственно связана со стадией заболевания: 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 88,8%, при II — 74%, при III — 51,4%, при IV — 7,8%.

Злокачественные опухоли яичников (неэпителиальные опухоли и собственно РЯ) в онкологической заболеваемости женского населения России стабильно занимают 7-е место (5% случаев). Среди новообразований ОЖРС на долю злокачественных опухолей яичников приходится около 13,8% [4].

Возрастающая распространенность злокачественных новообразований ОЖРС и значительное омоложение этого контингента больных приводит к увеличению числа пациентов с психопатологическими расстройствами, манифестирующими в связи с наличием этих заболеваний [9, 10]. Одно из важнейших направлений современной психонкологии связано с выявлением, своевременной диагностикой и лечением психопатологических рас-

стройств, снижающих качество жизни онкологических больных и рассматриваемых сегодня в ряду факторов, ухудшающих клиническое течение, прогноз и выживаемость [11].

Во многих работах авторы указывают на возможные факторы, предрасполагающие к развитию психических нарушений у онкологических больных. К ним относят эндокринные и метаболические изменения, возникающие в ходе течения и терапии онкологического заболевания [12], использование в онкологии лекарственных препаратов, вызывающих психические расстройства [13]. Так, описаны случаи появления тяжелых депрессивных расстройств, гипоманиакальных состояний и нейротоксического делирия при применении в схеме полихимиотерапии (ПХТ) L-аспарагиназы, натулана, циклофосфида и др. [14]. Некоторые исследователи указывают на возникновение делирия при назначении препаратов интерлейкина-2 и интерферонов [15]. Переменные независимо связаны также с общим соматическим статусом [16], женским полом и социальными системами поддержки [17].

M. Okamura et al. [18] опубликовали данные о повышенном риске развития тревожных и депрессивных расстройств у больных с установленным диагнозом РМЖ при использовании в схеме химиотерапии (ХТ) доксирубицина/циклофосфида, а также у пациенток с наличием аффективных расстройств в анамнезе. В многочисленных исследованиях продемонстрированы демографические и медицинские факторы, определяющие тяжесть клинической картины эмоционального дистресса [19]. В частности, S.L. Manne et al. [20] и M. Stommel et al. [21] указывают в своих работах на зависимость выраженности психических расстройств от тяжести соматического состояния онкологических больных. По данным ряда исследователей, риск развития психических нарушений также напрямую связан с возрастом пациенток [22]. Подтверждением возможности взаимосвязи молодого возраста и выраженности признаков дистресса у больных раком служат результаты, представленные в работах V. Mor et al. [23].

По данным опубликованных исследований, показатели распространенности психических нарушений у пациенток, страдающих злокачественными новообразованиями ОЖРС, достаточно высоки (табл. 1).

По различным оценкам, распространенность психических нарушений при РМЖ в среднем составляет 30–45%, а при опухолях гинекологической области — 17–25% [27]. По данным N.V. Sneed et al. [28], изучавших гендерные различия в частоте

Таблица 1. Спектр и распространенность психической патологии при опухолях ОЖРС

Автор, страна, год	Число больных (частота выявления психических расстройств, %)	Онкологический диагноз (%)	Методология	Психическое расстройство (частота встречаемости, %)
T. Morris et al., США, 1977	160 (70)	РМЖ		Депрессия — после мастэктомии (22), катамнез 2 года (8)
D.L. Evans et al. [24], США, 1986	173 (47,9)	Гинекологический рак, кроме РЯ (100)	DSM-III, HRSD	БДР (23), расстройство адаптации (24), ГТР (1), истерическое, компульсивное РЛ (2), психоорганическое расстройство (1)
R.N. Golden et al. [25], США, 1991	83	Гинекологический рак — РЭ, РШМ, рак вульвы (100)	DSM-III criteria, CRS	БДР (23)
Middleboe et al., Германия, 1994	36	РМЖ, РЯ, мелкоклеточный рак легкого	HDS, MES, HAS	БДР (14), тревога (27)
D. Bodurka-Bevers et al., США, 2000	246	Эпителиальный РЯ	CES-D, state anxiety sub-scale of Spielberger state trait anxiety inventory, QOL WI FACT-O	Депрессия (21), тревога (29)
A. Montazeri et al., Великобритания, 2001	56 (45)	РМЖ	HADS	Тревога (29), депрессия (14)
M. Okamura et al. [18], Япония, 2005	50 (22)	РМЖ (100), III–IV стадии (98)	Structured Clinical Interview for DSM-III-R and IV (SCID), Mental Adjustment to Cancer (MAC) scale	БДР (2), расстройство адаптации (20), ПТСР (2)
S. Ortiz-Pagan et al. [26], США, 2009	189 (16,3)	РМЖ (100)		БДР (9,5), тревога (4,2), расстройство адаптации (1), биполярное расстройство (1)

**Примечание.** БДР — большое депрессивное расстройство, ГТР — генерализованное тревожное расстройство, РЛ — расстройство личности, ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство.

возникновения аффективных расстройств у онкологических больных, в группе пациентов с различными онкологическими заболеваниями у больных РОЖРС были зафиксированы более низкие показатели частоты развития депрессивных, тревожных и дисфорических расстройств, а также менее выраженная соматизация, что было связано авторами с более благоприятным клиническим течением данного вида опухолей. D.L. Evans et al. [24], обследовавшие 83 больных гинекологическим раком, выявили депрессивные расстройства и расстройства адаптации у 23 и 24% пациенток соответственно. Н.Ж. Krouse и J.Н. Krouse [29] опубликовали результаты сравнительной характеристики гинекологических пациенток и больных РМЖ, в соответствии с которыми у первых были отмечены большая ча-

стота встречаемости БДР и более выраженные дисморфофобические расстройства в отличие от этих же показателей у пациенток, подвергшихся мастэктомии. R.N. Golden et al. [25], проводившие обследование 83 госпитализированных больных с установленными диагнозами цервикального, эндометриального и влагалищного рака, в 23% случаев диагностировали расстройства аффективного круга (депрессия, дистимия).

По мнению некоторых исследователей, пациентки с верифицированным РЯ имеют повышенный риск развития психических расстройств по сравнению с другими группами больных РОЖРС [30]. Однако немногие исследования были посвящены распространенности психической патологии среди данного контингента больных. По дан-

ным эмпирических исследований, приблизительно у 30–50% пациенток с РЯ диагностируют умеренно выраженные показатели психологического дистресса [31, 32], при этом примерно у 1/3 больных имеют место признаки клинической депрессии.

По данным анализа отечественной и зарубежной литературы, можно отметить тот факт, что на современном этапе клиническую оценку психопатологических расстройств, манифестирующих вслед за РОЖРС, в большинстве работ проводят в рамках дискретных категорий в соответствии с классификацией МКБ-10 с выделением в качестве самостоятельных единиц психогенных расстройств (шоковые реакции, ПТСР, аффективные расстройства, астенические нарушения и др.).

Так, в числе клинических особенностей психопатологических расстройств, регистрируемых вслед за диагностикой РОЖРС и квалифицируемых в пределах ПТСР [26], указывают появление навязчивых мыслей, связанных с онкологическим заболеванием, воспоминаний о хирургическом (мастэктомия, гистерэктомия, овариэктомия) и консервативном (ХТ или лучевая терапия) лечении в форме так называемых инвазивных переживаний (flashback), вторгающихся мыслей, как в состоянии бодрствования, так и в структуре сновидений. При этом отмечают избегание больными ситуаций, прямо или косвенно связанных с РОЖРС (отказ от общения с людьми, знающими о раковой болезни пациентки, избегание посещения медицинских учреждений и др.) [33, 34].

По данным ряда исследований, у части больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших радикальную мастэктомию, наблюдаются фантомные боли в области проекции удаленной молочной железы [35]. Так называемый синдром фантомной груди [28, 36] характеризуется болезненностью, возникновением неприятных ощущений в виде жжения, покалывания, онемения в области послеоперационной раны. Нередко после установления временных протезов пациентки жалуются на появление чувства дискомфорта, ощущений «инородного тела» в области установленного протеза, непреодолимого желания удалить его в целях избавления от неприятных ощущений.

В некоторых работах подчеркивается факт выраженного клинического полиморфизма психопатологических расстройств, манифестирующих в связи с наличием злокачественных новообразований органов репродуктивной системы, что можно объяснить усложнением клинической картины психических нарушений за счет дополнительных соматогенных факторов. Средний возраст заболеваемости РОЖРС колеблется в пределах 45–55 лет

[1]. В этот период происходит постепенное нарастание заболеваемости всеми видами злокачественных опухолей женской репродуктивной системы [37], что связано с выраженными нарушениями гормонального и энергетического гомеостаза (ановуляция, относительная или абсолютная гиперэстрогения в условиях прогестероновой недостаточности, нарушение жирового и углеводного обмена). Манифестацию ряда психопатологических симптомов у пациенток с эстрогенрецепторположительными опухолями гинекологической системы во многом связывают с применением методов гормонотерапии у больных с сохраненной менструальной функцией, включающих хирургическую (расширенная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией, лучевая и химическая — с помощью антагонистов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона) кастрацию с использованием антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, прогестинов, андрогенов и глюкокортикоидов. Развивающийся у пациенток в ходе гормонотерапии посткастрационный синдром характеризуется полиморфными вегето-сосудистыми расстройствами, включая ощущения приливов жара к голове, груди, признаки дермографизма, разнообразные парестезии (ощущения онемения, жжения, покалывания, «ползания мурашек» по коже, преимущественно в области головы, нижней части живота, внутренней поверхности бедер) [33]. Помимо вегето-сосудистых нарушений, многие авторы подчеркивают также сходство возникающих после кастрации психических нарушений, аналогичных проявлениям инволюционной истерии [38] — состояния, которое определяется комплексом психических нарушений, включающих аффективные (подавленное настроение с преобладанием безрадостности, тревоги ипохондрического содержания, раздражительность), психопатические (демонстративность, театральное «горевание»), а также разнообразные функциональные соматические проявления — конверсионные и соматизированные расстройства (цефалгии, тошнота, рвота, кардиалгии, сердцебиение, ощущение перебоев в сердце).

Согласно некоторым современным исследованиям, изучение связи психопатологических расстройств и эстрогенрецепторных состояний при первичном РМЖ является перспективным направлением [39]. Известно, что пациенты с эстрогенположительными опухолями в целом имеют лучший прогноз, чем больные с эстрогенотрицательными новообразованиями [3, 40]. D.J. Razavi et al. [41] установлено, что больные с первичными эстроген-отрицательными опухолями молочной железы имели более выраженные психические

нарушения, чем пациентки с эстрогенположительными опухолями. Авторы исследования сообщают, что связь между перенесенным стрессом и рецидивом онкологического заболевания прослеживается преимущественно у больных с эстрогенположительными новообразованиями. Однако во многих исследованиях гипотеза опосредованного влияния рецепторного статуса на выраженность и клиническую картину психических нарушений у онкологических больных не подтверждена.

В спектре аффективных и коморбидных расстройств при РМЖ наиболее часто выявляют относительно легкие и непродолжительные (длительностью не более 2–4 мес) депрессивные состояния, формирующиеся по механизмам нозогений и квалифицируемые как расстройства адаптации [18, 42].

Реже выделяют затяжные (продолжительностью > 4 мес) и сложные по синдромальной структуре депрессивные расстройства, включающие наряду с проявлениями гипотимии (варьирующей от слабовыраженной подавленности, апатии до аффекта тоски) тревожно-фобические и витальные расстройства (изменение суточного ритма, отчуждение соматочувственных влечений с нарушениями сна и аппетита), которые рассматривают в рамках дистимии или большой депрессии.

Нозогении, протекающие в форме дистимического расстройства, характеризуются хроническим течением с чередованием периодов ухудшения состояния и эпизодов ослабления симптоматики. В психопатологической структуре таких состояний, наряду с вялостью, подавленностью, проявлениями ангедонии, отмечают также тревогу, неусидчивость, ощущение постоянного беспокойства и чувство бесперспективности, связанное с проявлениями телесного неблагополучия [42].

К БДР относят нозогении, схожие по своим психопатологическим проявлениям с эндогенноморфными депрессивными состояниями. При этом на первый план в клинической картине выступают расстройства, свидетельствующие об известной витализации аффекта, — снижение аппетита, инсомния, утрата (или значительное снижение) либидо, психомоторная заторможенность и др. [18].

По данным отечественных клиницистов, в структуре аффективных расстройств больных РОЖРС преобладают стойкие субдепрессивные состояния с оттенком адинамии, ангедонии, включающие сенестоалгические ощущения и нередко — признаки витализации аффекта. Часто регистрируемыми жалобами являются слабость, утомляемость даже при незначительной физической нагрузке (ходьба, уборка квартиры), утрата интереса к тому, что приносило удовлетворение в прошлом [43–45].

Помимо указанных расстройств, необходимо выделить характерные для группы больных РОЖРС психопатологические образования, связанные с формированием сенситивных идей отношения. Наряду с тревожно-депрессивными расстройствами у пациенток, перенесших радикальные хирургические вмешательства, относящиеся к категории «калечащих» операций (мастэктомия, гистерэктомия, цистэктомия и др.), наблюдаются чувства утраты женственности, сексуальной неполноценности и ущербности, страх распада семьи [46]. В клинической картине психических расстройств выступают явления социофобии в виде обостренной стеснительности, связанной с утратой внешней привлекательности, идей неполноценности, избегающего поведения. Нередко присоединяются сенситивные идеи отношения: пациентки замечают обращенные на них «особые» взгляды, видят, как окружающие, коллеги по работе, знакомые жалеют, обсуждают их косметические дефекты. Многие женщины, перенесшие овари- и гистерэктомии, стараются скрыть от близких истинный объем операций для упреждения негативной реакции со стороны супруга.

Отдельную группу представляют исследования, направленные на изучение особенностей преморбиды у пациенток с РОЖРС [4, 38, 46]. А.А. Гулько [47] в своей работе приводит данные о связи преморбидных свойств личности с манифестирующими вслед за диагностикой и лечением опухолей, в том числе и ОЖРС, психическими расстройствами. Так, по данным автора, аффективные расстройства по типу реактивных депрессий развиваются у психастеников, ипохондрические — у соматопаатов и психастеников, а обсессивно-фобические — у истерических личностей. При этом, по мнению исследователя, депрессивные расстройства претерпевают динамику от астено-депрессивных нарушений до соматизированных расстройств. В литературе встречаются описания наиболее характерных преморбидных особенностей больных с мастоматозным процессом молочной железы. Ю.А. Дыхно и соавт. [48] и С.Д. Галиуллина [44] подчеркивают «депрессивную организацию» личности, выраженность в индивидуальном профиле истерического радикала, репрессию агрессивных реакций. А.В. Асеев и соавт. [49] наряду с другими исследователями, изучавшими проблему преморбиды с психологической позиции, отмечают характерные для больных РМЖ общее снижение фрустрационной толерантности и адаптируемости личности, сложности в принятии компромиссных решений и формировании «примиренческого» поведения [50], что сопровождается высокой степенью алекситимии, трудностями в идентификации и выражении своих

чувств [51]. По сведениям С.С. Ахматнурова [52], большинство пациенток с РМЖ, напротив, в преморбиде отличаются высоким и устойчивым уровнем мотиваций, склонностью к компромиссам и разрешению конфликтных ситуаций.

С.В. Аверьянова [39] при исследовании психологического статуса пациенток, страдающих РМЖ, отмечает, что у 40,8% исследуемых женщин за год течения болезни изменения личностного профиля носили незначительный характер, не влияющий на основную конфигурацию профиля и отражающий ситуационно обусловленные реакции личности. Такие ригидные профили выявлены автором у пациенток психастенического типа (18,5%), с паранойяльными тенденциями — имеющими склонность к ригидным образованиям (14,8%) и у больных с гипоманиакальным преморбидом, у которых имеет место реакция отрицания болезни (7,4%). У 59,2% пациенток наблюдалась кардинальная смена личностного профиля. В 22,2% случаев изменение свойств личности носило негативный характер и отражало смену стенических свойств личности на астенические. У другой части больных с зарегистрированной сменой личностного профиля отмечали формирование активной позиции борьбы с болезнью взамен преобладания «примиренческого» поведения в личностном складе.

В отдельных работах, посвященных психопатологической оценке реактивных состояний, развившихся у пациенток с РОЖРС, анализ депрессивных и тревожных нозогенных расстройств проводили с учетом этапа лечения — диагностический, стационарное лечение (пред- и послеоперационный периоды, консервативная терапия). В ряду общих закономерностей распределения разных типов нозогений относительно указанных этапов РМЖ установлены преобладание депрессивной и тревожно-депрессивной симптоматики на диагностическом этапе [35, 47, 53, 54], нарастание удельной массы тревожных расстройств в предоперационном периоде и увеличение доли астено-ипохондрических и дисморфофобических расстройств при частичной редукции аффективных нарушений в послеоперационном периоде [42, 55]. Кроме того, сообщается о постепенном расширении спектра психопатологических проявлений по мере перехода к каждому следующему этапу [38].

В работе В.В. Васияновой [51] проведен клинический анализ пограничной психической патологии, манифестирующей у 122 пациенток с диагнозом злокачественного новообразования матки и яичников. Автор рассматривает клиническую динамику психических расстройств в рамках 3 этапов онкологического заболевания: до он-

когинекологической операции, краткосрочный (1–3 года) и отдаленный (> 3–4 лет) послеоперационный периоды. По сведениям В.В. Васияновой, в предоперационном периоде преобладают психогенные (связанные с постановкой диагноза рака) психические расстройства, не обнаруживающие тесной связи с преморбидными свойствами личности и проявляющиеся нестойкими депрессивными (64,7%) и тревожно-фобическими (35,5%) симптомокомплексами с тенденцией к спонтанной редукции. На II этапе выявляют депрессивные (42,4%), астенические (24,2%), ипохондрические (21,3%) и истерические (12,1%) расстройства. На III этапе доля больных, имеющих психическую патологию, сокращается, при этом собственно психическая патология приобретает хроническое течение в рамках дистимии (8,9%) и ипохондрического развития личности (3,6%).

По данным И.Г. Терентьева и соавт. [56], обследовавших 153 пациенток с диагнозом РМЖ, почти у половины (46,1%) больных обнаружены отчетливые признаки анозогнозии в отношении онкологической патологии, причем выраженность анозогнозии варьирует в зависимости от стадии опухолевого процесса. Адекватное осознание онкологической патологии чаще встречается при IV стадии РМЖ (91,5% из 47 больных), значительно реже — при III (43,9% из 66 больных) и наблюдается лишь у четверти больных (25,6%) с I — II стадиями.

Имеющиеся в литературе описания психических расстройств у больных РМЖ на отдаленных этапах лечения (катамнестические исследования продолжительностью более 5–7 лет) и их диагностическая квалификация неоднозначны. В.Д. Менделевич [45] описывает изменения личности в связи с наличием хронического заболевания, В.В. Евтягин и соавт. [2] — соматогенные депрессии, развившиеся в рамках постмастэктомического синдрома. По наблюдениям некоторых отечественных исследователей [45], на отдаленных этапах лечения у больных РОЖРС происходит формирование канцерофобического синдрома, являющегося наиболее стойким и способного проявляться в течение ≥ 10 лет, на фоне которого отмечают сохранение тревожно-депрессивных расстройств в виде неглубокой, но стойкой гипотимии, ангедонии, пессимистической самооценки и формирование комплекса переживаний (дисморфофобические расстройства, ипохондрия, тенденция к избеганию контактов).

Часть исследователей описывают картины экзистенциальных сдвигов, дебютирующих феноменом переоценки ценностей, у онкологических больных. Так, согласно наблюдениям Н.Н. Блинова

и соавт. [57], некоторые пациентки считают операцию своеобразным рубежом, подвергая переоценке свою жизнь и разделяя ее на 2 этапа — до и после болезни, при этом доминирующими мотивами «новой жизни» становятся сохранение здоровья и «социальное выживание».

Ряд авторов [58] описывают клинические картины ипохондрических развитий у пациенток с РМЖ. Клиническая картина патологических развитий представлена стойким страхом развития рецидива опухоли, утрированной ипохондрической рефлексией, тщательной регистрацией малейших признаков телесного неблагополучия, формирующейся в процессе онкологической болезни тенденцией к пунктуальному соблюдению врачебных рекомендаций со стремлением к созданию охранительного режима со значительным ограничением нагрузок, как физических, так эмоциональных, ограничения контактов и избегание решения проблем.

Высокая распространенность и клинический полиморфизм психической патологии на всех этапах лечения злокачественных новообразований ОЖРС определяет высокую потребность в терапии данных состояний.

Согласно многочисленным публикациям, психические расстройства рассматривают в ряду фак-

торов, значимо утяжеляющих клиническое течение онкологического заболевания, вызывающих нарушения онкологическими больными терапевтического сотрудничества, снижающих качество жизни и ухудшающих прогноз злокачественного новообразования [27, 30, 59].

По наблюдениям В.Л. Andersen [30], применение психотропных средств у онкологических пациенток с выраженным дистрессом способствует повышению их адаптации к онкологическому заболеванию, снижению выраженности тревожных и депрессивных симптомов, развитию тенденции к повышению оценок индекса жизненных функций, а вовремя оказанная психиатрическая помощь приводит к значимому сокращению медицинских расходов на данный контингент больных [30, 60].

Эффективное использование антидепрессантов для редукции посткастрационных симптомов, побочных проявлений ХТ и гормонотерапии, невропатической боли у пациенток со злокачественными новообразованиями ОЖРС отражено в ряде исследований (табл. 2).

В целом история исследований психофармакологических методов лечения психических нарушений в онкологии охватывает 30 лет и включает 14 крупных работ ( $n = 1541$ ). Несмотря на ряд методологических ограничений проведенных исследо-

**Таблица 2.** Основные исследования эффективности антидепрессантов у пациенток со злокачественными новообразованиями ОЖРС

Автор, год	Число больных (исследуемый препарат)	Онкологический диагноз	Методология (длительность терапии, нед)	Результаты
E. Kalso et al. [31], 1996	15 (амитриптилин)	Злокачественные опухоли молочной железы и невропатическая боль	FGPQ (4)	Снижение интенсивности невропатической боли > 50% у 8 пациенток
D.S. Thompson, 2000	19 (миртазапин)	Опухоли ОЖРС у пациенток, получающих ХТ	(6)	Значительное снижение тошноты на фоне ХТ, уменьшение признаков тревоги и депрессии
G. Pezzella et al. [36], 2001	89 (пароксетин), 90 (амитриптилин)	Злокачественные опухоли молочной железы	MADRS, CGI (8)	Устойчивое улучшение качества жизни в обеих группах; в группе получающих пароксетин развившихся побочных эффектов меньше на 6,4%
C.L. Loprinzi et al., 2006	227 (венлафаксин)	Посткастрационный синдром на фоне гормонотерапии РМЖ	QOL (14)	У 90% больных основной группы — улучшение общего состояния и редукция проявлений посткастрационного синдрома
J.S. Carpenter et al., 2007	77 (венлафаксин)	Посткастрационный синдром на фоне гормонотерапии РМЖ	HFDIS, HAM-D, критерии DSM-IV (14)	Уменьшение частоты приливов на 14% в контрольной и на 25% — в основной группах

**Примечание.** QOL — шкала для оценки качества жизни [B. Bergman B. et al., 1994]; HFDIS — шкала для оценки приливов [J.S. Carpenter, 2001]. HAM-D — шкала Гамильтона для оценки депрессии [M. Hamilton, 1967]; FGPQ — финальная шкала для оценки боли McGill [R. Melzack, 1983]; MADRS — шкала Монтгомери–Асберг для оценки депрессии [S.A. Montgomery, M. Asberg, 1979].

Таблица 3. Исследования психотерапевтических методов воздействия у пациенток с онкологическими заболеваниями ОЖРС

Автор, страна, год	Метод психотерапии (число больных)	Онкологический диагноз	Результаты
P. Maguire et al., Великобритания, 1980	Индивидуальная психотерапия до хирургического вмешательства и после с домашним мониторингом состояния в течение 18 мес после мастэктомии (75; 77 — группа контроля)	Пациентки с РМЖ, госпитализированные для выполнения мастэктомии	Спустя 18 мес после мастэктомии психические нарушения выявлены у 12% пациенток основной и у 39% — контрольной группы
H. Davis, Канада, 1986	Индивидуальная когнитивная психотерапия, направленная на стресскопинг — формирование позитивного восприятия, прогрессивная музыкальная релаксация (7; 5 — группа контроля)	Больные РМЖ I стадии, проходящие курс ХТ	Отсутствуют
E.N. Cain et al., США, 1986	Групповая когнитивная психотерапия с элементами релаксации, физическими упражнениями, диетотерапией, образовательными программами (28; 31 — группа контроля)	Пациентки с опухолями гинекологической сферы	Значимое уменьшение признаков депрессии и тревоги, улучшение интраперсональных и сексуальных отношений
G. Larsson et al., Швеция, 1992	Индивидуальная психотерапия с элементами релаксации, аудиотерапии (32; 32 — группа контроля)	Больные РМЖ, получающие первый курс ХТ после хирургического вмешательства	Снижение раздражительности, улучшение настроения, снижение ситуативной тревоги, мышечного напряжения

ваний, можно однозначно утверждать об эффективности применения ряда антидепрессантов для купирования формирующихся у данного контингента больных психопатологических симптомов. Однако следует отметить тот факт, что в современной литературе недостаточно освещены проблемы взаимодействия психотропных средств с применяемыми в онкологической практике соматотропными препаратами и компонентами ХТ, а также данные об эффективности медицинских затрат в случае внедрения их в схему комплексной медицинской помощи больным раком [61].

При оказании помощи онкологическим пациенткам с коморбидной психической патологией большое внимание уделяют также психотерапевтической коррекции. Значение психотерапии для больных со злокачественными новообразованиями ОЖРС было подчеркнуто еще в работах 80-х годов XX в. В современных публикациях также описана эффективность применения когнитивной психотерапии, методов прогрессивной мышечной релаксации, музыкотерапии для снятия симптомов тревоги, противоболевой терапии, купирования побочных эффектов ХТ и лучевой терапии (табл. 3).

Результаты множества исследований свидетельствуют о востребованности дальнейших разработок и исследований в области психотерапии в онкологической практике [62]. При этом подчеркивается не-

обходимость соответствия психотерапии «субъективной адекватности» особенностям внутренней картины заболевания, ожиданиям больных, возможностям осмысления, соматическому состоянию, интеллектуальному и образовательному уровню пациенток.

### Заключение

При подведении итогов экскурса в проблему психических нарушений у больных РОЖРС следует отметить разнообразие встречающихся в этой группе пациенток психопатологических феноменов. Данный факт можно объяснить наличием дополнительных соматогенных условий, усложняющих картину традиционно выделяемых в онкологической практике стрессобразующих факторов, большую роль среди которых играют гормональные нарушения, являющиеся следствием «калечащих» операций (мастэктомия, гистерэктомия, цистэктомия и др.) и применяемой гормонотерапии у пациенток с сохраненной менструальной функцией. Обращает на себя внимание также отсутствие общей таксономии психопатологических синдромов у этой категории онкологических больных. Кроме того, необходимо подчеркнуть недостаточную разработанность методов реабилитации больных РОЖРС, отсутствие единых рекомендаций по проведению психофармакотерапии и психотерапевтических вмешательств.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;20(3 Прил 1):8–56.
2. Евтягин В.В., Сдвижков А.М., Борисов В.И., Васильева И.Д. Проблемы реабилитации больных раком молочной железы. Вестн Мос онкол общества 2006;(4):3.
3. Шарова О.Н. Особенности психических расстройств у женщин после радикального лечения рака молочной железы и формирование при них механизмов психологической защиты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2000; с.18–9.
4. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология (клинические рекомендации). М, 2006.
5. Карсладзе А.И. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. Практ онкол 2000;(4).
6. Бохман Я.В., Бонте Я., Вишневский А.С. и др. Гормонотерапия рака эндометрия. СПб., 1992.
7. Бохман Я.В., Лоскутова Г.П., Сафронникова Н.Р. и др. Системный подход к скринингу опухолей репродуктивной системы. В сб.: Тезисы Всесоюзного симпозиума «Скрининг в раннем выявлении опухолей репродуктивной системы и проведение органосохраняющего лечения». Кострома, 5–6 июня 1991. Л., 1991; с. 7–8.
8. American Cancer Society: cancer facts and figures 2004. Atlanta: American Cancer Society, 2004.
9. Corney R., Crawter M., Howells A. et al. Psychosexual dysfunction in women with gynaecological cancer following radical pelvic surgery. Br J Obstet Gynecol 1993;110(1):73–8.
10. Grassi L., Sabato S., Marmai L. et al. Depressive and anxiety disorders among cancer patients: screening methods by using the distress thermometer compared to the ICD-10. Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology. IPOS, 2006;381:162.
11. Harrison J., Maguire P. Predictors of psychiatric morbidity in cancer patients. Br J Psychiatr 1994;165:593–8.
12. Roy-Byrne P.P., Davidso K.W., Kessler R.C. et al. Anxiety disorders and comorbid medical illness. Focus 2008;6:467–85.
13. Raison C.L., Miller A.H. Depression in cancer: mechanisms and disease progression. Biol Psychiatr 2003;54:283–94.
14. Крант М.Д., Рой Ф.Ф. Неотложная психиатрическая помощь онкологическим больным. В кн.: Срочная медицинская помощь в онкологии. Под ред. Д.У. Ярбро, Р.С. Борнштейна. М.: Медицина, 1985; с. 383–96.
15. Miller L.J. Treatment of delirium. Cancer Bull 1992;44(3):254–5.
16. Smith E.M., Gomm S.A., Dickens C.M. Assessing the independent contribution to quality of life from anxiety and depression in patients with advanced cancer. Palliat Med 2003;17:509–13.
17. Stark D., Kiely M., Smith A. et al. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. J Clin Oncol 2002;20:3137–48.
18. Okamura M., Yamawaki S., Akechi T. et al. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life. Jpn J Clin Oncol 2005;35(6):302–9.
19. Portenoy R.K., Thaler H.T., Kornblith A.B. et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. Qual Life Res 1994;3:183–9.
20. Manne S.L., Pape S.J. Functional impairment, marital quality, and patient psychological distress as predictors of psychological distress among cancer patients' spouses. Health Psychol 2001;20:452–7.
21. Stommel M., Given B., Given C.W. et al. The influence of cancer patients' symptoms and functional states on patients' depression and family caregivers' reaction to depression. Health Psychol 1993;12:277–85.
22. Wenzel L.B., Fairclough D.L., Brady M.J. et al. Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment. Cancer 1999;86:1768–74.
23. Mor V., Allen S., Malin M. The psychosocial impact of cancer on older versus younger patients and their families. Cancer 1994;74 (Suppl 7):2118–27.
24. Evans D.L., McCartney C.F., Nemeroff C.B. et al. Depression in women treated for gynecological cancer: clinical and neuroendocrine assessment. Am J Psychiatr 1986;143:447–51.
25. Golden R.N., McCartney C.F., Haggerty J.J. et al. The detection of depression by patient self-report in women with gynecologic cancer. Int J Psychiatr Med 1991;21:17–27.
26. Ortiz-Pagan S., Sharenow E., Layeequr Rahman R. Prevalence of psychiatric disorders at the time of breast cancer diagnosis. Cancer Res 2009;69; abstr 1068.
27. Dahl A.A., Haaland C.F., Mykletun A. et al. Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2005;23:2389–95.
28. Sneed N.V., Edlund B., Dias J.K. Adjustment of gynecological and breast cancer patients to the cancer diagnosis: comparisons with males and females have other cancer sites. Health Care Women Int 1992;13:11–22.
29. Krouse H.J., Krouse J.H. Psychological factors in post-mastectomy adjustment. Psychol Rep 1981;48:275–8.
30. Andersen B.L. Biobehavioral outcomes following psychological interventions for cancer patients. J Consult Clin Psychol 2002; 70:590–610.
31. Kalso E., Tasmuth T., Neuvonen P.J. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 1996;64(2):293–302.
32. Poma S., Varenna R., Bordin G. et al. The phantom breast syndrome. Rev Clin Esp 1996;196(5):299–301.
33. Непомнящая Н.И. О психологическом аспекте онкологических заболеваний. Псих журн 1998;(4):132–44.
34. Schraub S., Arveux P., Mercier M. Psychosocial aspects of cancer screening. Bull Cancer 1995;82(8):607–10.
35. Astin J.A., Anton-Culver H., Schwartz C.E. et al. Sense of control and adjustment to breast cancer: the importance of balancing control coping styles. Behav Med 1999;25(3):101–9.
36. Pezzella G., Moslinger-Gehmayr R., Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. Breast Cancer Res Treat 2001;70(1):1–10.
37. Былкина Н.Д. Развитие зарубежных психосоматических теорий. Псих журн 1997;(2):149–60.
38. Лапицкий М.А., Коренев С.В., Соловьев В.И. и др. Клинико-психологические особенности больных раком молочной железы на дооперационном и послеоперационном этапах. Паллиат мед реабилит 2002;(3–4):26.
39. Аверьянова С.В. Психосоматические аспекты лечения больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2001; с. 13–14, 164, 211, 212.
40. Kamby C., Resmussen B.B., Kristensen B. Estrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases, relation to pattern of spread and survival after recurrence. Br J Cancer 1989;60(2):252–7.
41. Razavi D.J., Delvaux N., Paesmans M. et al. Psychological correlates of hormone receptor status in breast cancer. Letters to the Editor. Lancet 1990;335:931–3.
42. Mehnert A., Koch U. Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study. Psychooncology 2007;16(3):181–8.
43. Асеев А.В., Васютков В.Я., Мурашева Э.М. Психологические изменения у женщин, больных раком молочной железы. Маммология 1994;(3):14–6.



44. Галиуллина С.Д. Нервно-психические нарушения у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000.
45. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. М., 1999.
46. Irwig L., Bennetts A., Aust N.Z. Quality of life after breast conservation or mastectomy: a systematic review. *Surgery* 1997;67(11):750–4.
47. Гунько А.А. Психические нарушения у больных, перенесших радикальное лечение по поводу рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Львов, 1985.
48. Дыхно Ю.А., Денисов И.Н., Мусаева Н.Э. Социально-психологические аспекты жизни больных, перенесших операцию на молочной железе. Избранные вопросы онкологии: материалы Международной научно-практической конференции. Барнаул, 1999; с. 386–7.
49. Асеев А.В., Васютков В.Я., Мурашова З.М. Опыт изучения качества жизни больных раком молочной железы (в условиях областного онкологического диспансера). *Маммология* 1995;(3):40–5.
50. Алясова А.В., Лаптев А.В. Особенности нервно-психических расстройств у больных раком молочной железы. Сборник трудов 1-го конгресса невропатологов, психиатров и нейрохирургов Приволжского федерального округа. Под ред. В.Д. Трошина. Н. Новгород: ВОН, 2002; с. 231–3.
51. Васянова В.В. Особенности психических нарушений у онкологических больных после гинекологических, урологических и проктологических операций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1996.
52. Ахматнуров С.С. Нервно-психические расстройства у больных злокачественными новообразованиями в отдаленном периоде после радикальной мастэктомии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1992.
53. Тугай А.А. Психолого-психопатологические реакции на впервые установленный диагноз рака молочной железы. *Вестн Смоленск мед акад* 2001;(3):104.
54. Shelby R.A., Golden-Kreutz D.M., Andersen B.L. PTSD diagnoses, subsyndromal symptoms, and comorbidities contribute to impairments for breast cancer survivors. *J Trauma Stress* 2008;21(2):165–72.
55. Maunsell E., Brisson J., Deschenes L. Type of mastectomy and quality of life for long term breast carcinoma survivors. *Cancer* 1998;83(10):2130–8.
56. Терентьев И.Г., Алясова А.В., Трошин В.Д. Нервно-психические расстройства у больных раком молочной железы. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2004.
57. Блинов Н.Н., Хомяков И.П., Шиповников Н.Б. Об отношении онкологических больных к своему диагнозу. *Вопр онкол* 1990;(8):966–9.
58. Ganz P.A., Coscarelli A., Fred C. et al. Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. *Breast Cancer Res Treatment* 1996;38:183–99.
59. Tagay S., Herpertz S., Langkafel M. et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. *Eur J Endocrinol* 2005;153:755–63.
60. Zabora J., Brintzenhofesoc K., Curbow B. et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001;10:19–28.
61. Fisch M. Treatment of depression in cancer. *JNCI Monographs* 2004;(32):105–11.
62. Newell S.A., Sanson-Fisher R.W., Savolainen N.J. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:558–84.

## Гены раннего ответа в патогенезе рака шейки матки: обзор

О.В. Курмышкина<sup>1</sup>, Т.О. Волкова<sup>1</sup>, П.И. Ковчур<sup>1</sup>, И.Е. Бахлаев<sup>1</sup>, Н.Н. Немова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Петрозаводский государственный университет; <sup>2</sup>Институт биологии КарНЦ РАН, Петрозаводск, Карелия

**Контакты:** Татьяна Олеговна Волкова VolkovaTO@yandex.ru

*Гены раннего ответа — это группа протоонкогенов, в числе первых активирующихся при стимуляции клетки различными ростовыми факторами и участвующих в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки. Накоплен большой объем данных, подтверждающих, что изменение экспрессии данных генов является одним из центральных и наиболее ранних событий канцерогенеза. В связи с этим представляется перспективным использование генов раннего ответа в качестве диагностических и прогностических маркеров для выявления и комплексной терапии рака шейки матки — одного из наиболее распространенных онкогинекологических заболеваний, характеризующихся высоким показателем смертности и сложностью ранней диагностики. Теоретическую основу данных перспектив составляют обнаруженные механизмы взаимодействия генов раннего ответа с геномом вируса папилломы человека — главной причиной развития рака шейки матки.*

**Ключевые слова:** гены раннего ответа, рак шейки матки, вирус папилломы человека, диагностические маркеры

### Early response genes in the pathogenesis of cancer of the cervix uteri: a review

O.V. Kurmyshkina<sup>1</sup>, T.O. Volkova<sup>1</sup>, P.I. Kovchur<sup>1</sup>, I.E. Bakhlayev<sup>1</sup>, N.N. Nemova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Petrozavodsk State University; <sup>2</sup>Institute of Biology, Karelian Research Center, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Karelia

*Early response genes are a group of proto-oncogenes that are the first to be activated in cell stimulation with different growth factors and to be involved in the regulation of cell proliferation and differentiation. Large amount of information supporting that altered expression of these genes is one of the central and earliest events of carcinogenesis has been accumulated. In this connection, it is promising to use early response genes as diagnostic and prognostic markers for the detection and combination therapy of cancer of the cervix uteri, one of the most common gynecological malignancies characterized by high mortality rates and difficulties in early diagnosis. The theoretical basis for these promises is the found mechanisms for the interaction of early response genes with human papillomavirus genome, the main cause of cervix uteri cancer.*

**Key words:** early response genes, cancer of the cervix uteri, human papillomavirus, diagnostic markers

#### Введение

Одним из наиболее распространенных у женщин онкологических заболеваний, характеризующихся высокой смертностью, является рак шейки матки (РШМ). Более 99% случаев данного заболевания ассоциировано с инфицированием вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1]. Несмотря на высокую степень изученности молекулярных механизмов ВПЧ-индуцированного злокачественного роста, актуальными остаются проблемы поиска диагностических маркеров наиболее ранних стадий онкогенеза, идентификации прогностических факторов, а также выявления молекулярных мишеней для комплексной терапии РШМ. С этой позиции перспективными маркерами и мишенями представляются транскрипционные факторы c-Myc, c-Fos и c-Jun, которые являются продуктами экс-

прессии определенной группы генов, входящих в состав генома человека — генов раннего ответа. Именно эта группа генов в первую очередь активируется при стимуляции покоящихся клеток ростовыми факторами и участвует в регуляции процессов клеточной пролиферации и дифференцировки [2]. Гены *c-myc*, *c-fos* и *c-jun* рассматривают как протоонкогены, так как доказано, что изменение их экспрессии является одним из центральных событий канцерогенеза.

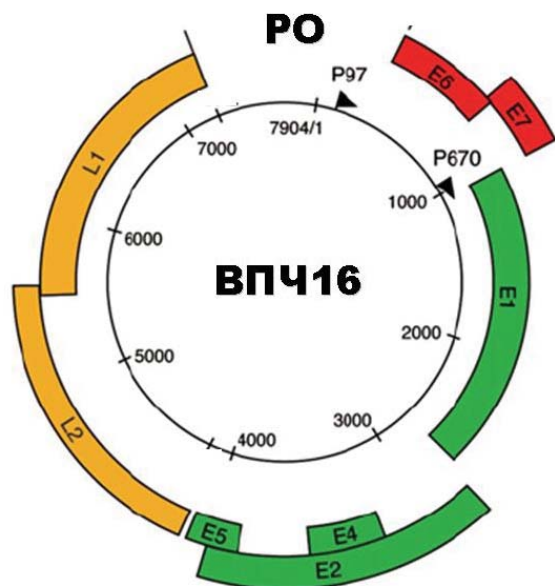
Известно, что гены раннего ответа и геном ВПЧ влияют друг на друга в процессе злокачественной трансформации клеток цервикального эпителия. Кроме того, накапливаются данные о диагностической значимости и прогностической ценности уровня экспрессии генов *c-myc*, *c-fos* и *c-jun* при дисплазии и РШМ. Тем не менее остается ряд про-

тиворечий в результатах исследований, направленных на установление связи между активностью генов раннего ответа и клинико-патологическими характеристиками РШМ.

Цель данной обзорной статьи состояла в суммировании и систематизации опубликованных экспериментальных материалов о молекулярных механизмах развития ВПЧ-ассоциированного РШМ и участия генов раннего ответа в прогрессии данного заболевания. Анализ данных литературы позволил бы сделать выводы о перспективности определения экспрессии генов *c-myc*, *c-fos* и *c-jun* в качестве одного из звеньев комплексной терапии РШМ.

### Структура генома ВПЧ. Механизм стимулирования пролиферации эпителиальных клеток и индукции неопластической трансформации

Семейство папилломавирусов насчитывает более 100 представителей, или ВПЧ-генотипов. Наиболее часто в клетках РШМ выявляют вирусы типов 16 и 18 (ВПЧ 16 и 18), которые относят к категории вирусов высокого риска [1]. Генетический материал ВПЧ представлен кольцевой двуцепочечной молекулой ДНК. В геноме вируса выделяют 2 кодирующие области, содержащие 8 открытых рамок считывания, и 1 некодирующую, или регуляторную, область (рис. 1). Кодирующие области, обозначаемые символами E и L, содержат соответ-



**Рис. 1.** Организация генома ВПЧ. Геном ВПЧ 16 (7904 п.н.) содержит ранний (p97) и поздний (p670) промоторы (выделены стрелками), с которых транскрибируются 6 ранних генов (E1–E6, выделены зеленым и красным цветом). Поздние транскрипты L1 и L2 (выделены желтым) образуются в результате альтернативного сплайсинга РНК, считываемой с промотора p670. Регуляторная область (РО), занимающая в геноме положение 7156–7184 п.н., содержит участки связывания различных транскрипционных факторов [1]

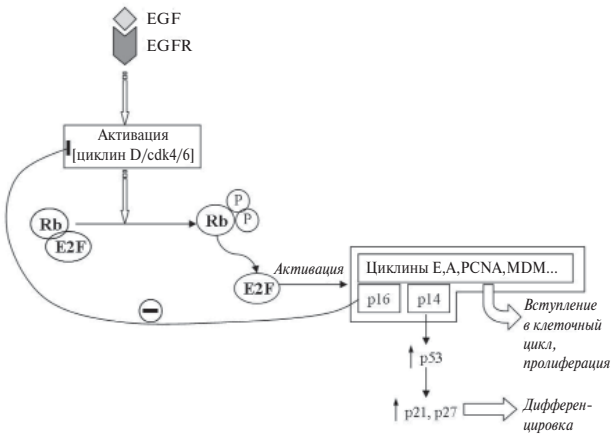
ственно ранние и поздние гены. Шесть E-белков (E1, E2, E4, E5, E6, E7) отвечают за репликацию вируса, транскрипцию его генома и трансформацию клетки, причем белки E6 и E7 являются вирусными протоонкогенами. Два L-белка (L1, L2) формируют капсид икосаэдрической формы [3].

ВПЧ обладает строгой специфичностью в отношении типа клеток. Вирус обычно инфицирует активно пролиферирующие клетки базального слоя эпителия шейки матки вблизи зоны трансформации, где чаще всего и развивается неоплазия. При продуктивном жизненном цикле ВПЧ существует в форме эписомы (10–200 копий на клетку). Для размножения ВПЧ использует синтетический аппарат клетки хозяина, при этом вспомогательную функцию выполняют вирусные репликативные белки E1 и E2 [1]. Кроме того, белок E2 является транскрипционным фактором, регулирующим активность ранних промоторов вируса. E2 может выступать в качестве как активатора, так и репрессора экспрессии вирусных онкогенов [4].

В базальных клетках эпителия шейки матки вирус реплицируется вместе с клеточной ДНК во время S-фазы митоза. В результате постоянного деления клетки базального слоя смещаются в супрабазальный слой, где они в норме выходят из клеточного цикла и начинают процесс терминальной дифференцировки. Однако ВПЧ использует ряд механизмов стимулирования пролиферации клеток в супрабазальном слое для того, чтобы максимально увеличить число инфицированных клеток, способных продуцировать вирионы. Центральную роль в этом процессе играют онкогены E6 и E7 [1].

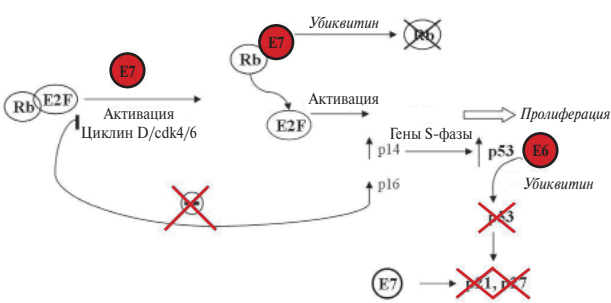
В норме процесс пролиферации базальных клеток эпителия находится под контролем ростовых факторов (рис. 2). Связывание молекулы фактора роста с соответствующим клеточным рецептором приводит, с одной стороны, к каскадной активации белков, контролирующих протекание S-фазы, и, с другой стороны, к индукции экспрессии ингибиторов клеточного цикла. В результате по завершении митотического цикла на него накладывается арест, и базальная клетка включается в процесс дифференцировки. Однако в инфицированном вирусом эпителии прохождение клеточного цикла не зависит от внешних ростовых факторов, а стимулируется белками E6 и E7 (рис. 3). Главными мишенями их действия являются такие важные супрессоры опухолевого роста, как белок p53 и ретинобластомный белок Rb. Связывание E6 и E7 с данными белковыми факторами приводит к повышенной деградации последних по протеасомному механизму [1].

Блокирование стадии G1/S чекпойнта, опосредуемого p53, способствует накоплению соматических мутаций, что, по-видимому, играет критиче-



**Рис. 2.** Схема регуляции пролиферации и дифференцировки клеток базального слоя эпителия шейки матки.

При связывании молекулы эпидермального фактора роста EGF с соответствующим рецептором (EGFR) на поверхности покоящейся клетки происходит активация комплекса [циклин D / циклин-зависимая киназа cdk 4/6], что приводит к фосфорилированию ретинобластомного белка Rb и высвобождению связанного с ним транскрипционного фактора E2F. E2F активирует экспрессию белков, вовлеченных в прогрессию S-фазы митотического цикла (циклины E и A, PCNA, MDM и др.), а также белков-ингибиторов клеточного цикла — p16INK4A и p14ARF. Ингибитор циклинзависимых киназ 4/6 p16INK4A препятствует их ассоциации с циклином D и образованию активного комплекса и тем самым обуславливает существование отрицательной регуляторной «петли» (обозначена символом «-»). p14ARF подавляет активность MDM-убиквитин-лигазы, которая стимулирует деградацию p53. Таким образом, p14ARF стабилизирует p53 и способствует повышению его уровня в клетке. В свою очередь, p53 активирует экспрессию ингибиторов [циклин/cdk]-комплексов p21CIP/WAF1 и p27KIP1, в результате чего клетка выходит из клеточного цикла и включается в процесс дифференцировки [1]



**Рис. 3.** Схема механизма стимулирования ВПЧ-пролиферации клеток базального слоя цервикального эпителия.

Онкопротеин E7 связывается с Rb, вытесняя из комплекса E2F, в результате чего E2F становится способным активировать клеточные белки S-фазы в обход циклинзависимого пути. Одновременно происходит индукция экспрессии ингибиторов клеточного цикла p14, p16 и p53. Однако вирусный белок E6 взаимодействует с p53 и стимулирует его деградацию. Это приводит к подавлению экспрессии белков p21 и p27 соответственно к торможению клеточной дифференцировки

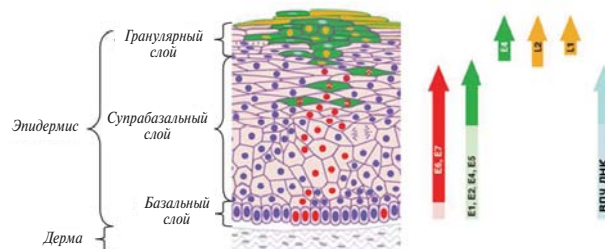
скую роль при злокачественной трансформации [4]. Особенность E6 и E7 ВПЧ высокого риска состоит в том, что они с большим сродством связываются с p53 и Rb и приводят к их более интенсивной деградации. Кроме того, E7 ВПЧ высокого риска индуцирует центросомальные нарушения в клетке и та-

ким образом увеличивает вероятность возникновения генетических ошибок в ходе деления клетки. E6 ВПЧ высокого риска связывает ряд клеточных белков, вовлеченных в регуляцию адгезии, что приводит к потере межклеточных контактов и полярности клеток, а также способствует инвазивному росту [1]. Эти механизмы объясняют вклад генотипа вируса в риск развития злокачественной патологии.

Однако при нормальном жизненном цикле способность онкогена E7 стимулировать пролиферацию кератиноцитов определяется уровнями p21 и p27, которые, несмотря на ингибирующее влияние E7, возрастают по мере дифференцировки клеток (см. рис. 2). E7, связанный с p21, образует неактивный комплекс с циклином E, что способствует выходу клетки из митотического цикла. Таким образом осуществляются жесткая временная и пространственная регуляции экспрессии вирусных онкогенов и пролиферации инфицированных клеток (рис. 4), обуславливающие возможность длительной персистенции вируса без индукции злокачественного роста [1].

Функции белков E4 и E5 менее понятны. E4 экспрессируется на более поздних стадиях жизненного цикла вируса (см. рис. 4) и, вероятно, играет определенную роль в созревании вирусных частиц [5]. E5 способен встраиваться в мембраны внутриклеточных везикул и замедлять процесс эндосомальной деградации рецепторов факторов роста, что усиливает их пролиферативный эффект [1, 5].

Переломным моментом в развитии ВПЧ-инфекции является интеграция вирусного генома в геном хозяина [6]. Поскольку, в отличие от ретровирусов, ВПЧ не кодирует собственной интегразы, интеграция не играет никакой роли в нормальном жизненном цикле вируса и может считаться случайным, побочным его результатом [7, 8]. Стимулировать интеграцию могут любые события, увеличивающие частоту возникновения двуцепочечных разрывов в ДНК вируса и/или хозяина. Каких-либо специфических нуклеотидных последовательностей для включения вирусного генома выявлено



**Рис. 4.** Общая схема распределения экспрессии вирусных белков и репликации вирусной ДНК вдоль слоев многослойного эпителия шейки матки [1]

не было, однако появляется все больше сообщений о том, что с высокой частотой интеграция вируса происходит в консервативные участки генома человека, называемые в англоязычной литературе common fragile sites — «хрупкие» участки с высокой частотой двуцепочечных разрывов [7]. Что касается генома ВПЧ, интеграция, как правило, происходит по гену E2, в результате чего он становится нефункциональным. Это в свою очередь приводит к утрате контроля над экспрессией вирусных онкогенов (E6 и E7), активной их транскрипции и прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) [4]. По мере развития ЦИН баланс между репликацией вирусного генома и дифференцировкой эпителиоцитов, с одной стороны, и сверхэкспрессией вирусных онкогенов и пролиферацией клеток — с другой, смещается в сторону пролиферации и экспрессии E6 и E7. Амплификация вируса сдвигается к поверхности эпителия, экспрессия капсидных белков и в целом жизненный цикл ВПЧ подавляются. При РШМ происходит полное прекращение сборки вирусных частиц [9].

Общепризнанным является тот факт, что канцерогенез — это многостадийный процесс, мультигенное заболевание с повторяющимися циклами соматических мутаций и клональной селекции, приводящими к приобретению агрессивных ростовых свойств [10]. Кроме того, накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что ВПЧ-инфицирование, интеграция вирусного генома и экспрессия онкогенов ВПЧ — необходимые, но недостаточные условия для развития РШМ [11]. Известные механизмы с участием E6 и E7 не объясняют в полной мере онкогенный потенциал вируса [12]. Современные теоретические модели ВПЧ-индуцированного онкогенеза предполагают участие различных клеточных протоонкогенов и генов-супрессоров (таких как p16<sup>INK4A</sup>, p53, cIAP1, Ras, PTEN) [13]. На данный момент получены доказательства взаимного влияния генома ВПЧ и генов раннего ответа на экспрессию друг друга, однако механизм и физиологическое значение этого взаимодействия требуют дальнейшего изучения.

### **Особенности функционирования транскрипционных факторов c-Myc, c-Fos и c-Jun**

Гены *c-myc*, *c-fos* и *c-jun* являются человеческими гомологами соответствующих генов, входящих в состав генома трансформирующих ретровирусов. Кодлируемые ими белки принадлежат семейству транскрипционных факторов HLH-bZip и состоят из ДНК-связывающего и активирующего (трансактивационного) доменов [2]. Кроме того, данные белковые факторы функционально активны только в форме димеров, например, c-Fos и c-Jun взаимодействуют друг с другом с об-

разованием AP-1-фактора, способного связываться со специфической последовательностью ДНК, называемой AP-1-сайтом. Идентифицированы также другие представители семейств Fos и Jun, формирующие стабильные гетеродимеры AP-1: JunB, JunD; FosB, Fra-1, Fra-2; JDP1, JDP2; ATF2, ATF3, B-ATF. Все они различаются по активирующему потенциалу, специфичности и экспрессируются в ответ на различные стимулы, что является одним из механизмов регуляции активности AP-1. Так, например, c-Jun и c-Fos служат активаторами транскрипции генов-мишеней, а JunB, JunD, Fra-1 и -2 — репрессорами транскрипции и соответственно антагонистами белков c-Jun и c-Fos [14].

Белок c-Myc после димеризации с подходящим белком-партнером (например, Max) также способен специфически связываться с консенсусной последовательностью ДНК, называемой E-боксом. В связанном с ДНК состоянии c-Myc взаимодействует с базальным аппаратом транскрипции и с комплексами ремоделинга и модификации хроматина, активируя транскрипцию генов-мишеней [15]. По аналогичному механизму осуществляется функционирование фактора AP-1.

Индукторами экспрессии генов раннего ответа могут являться различные ростовые и дифференцировочные факторы, провоспалительные цитокины, вирусные онкогены, гормоны, химические агенты, ультрафиолетовое излучение [14]. Гены раннего ответа служат «точками пересечения» многочисленных сигнальных путей и молекулярных каскадов.

С другой стороны, мишенями действия транскрипционных факторов c-Myc, c-Fos и c-Jun являются гены, участвующие в регуляции клеточного цикла, процессов репарации и репликации ДНК, ремоделинга хроматина, биосинтеза белка, метаболизма, межклеточной адгезии [15, 16]. В зависимости от конкретного молекулярного контекста факторы раннего ответа могут быть как активаторами, так и ингибиторами экспрессии данных генов. Кроме того, спектр генов-мишеней может зависеть от типа исследуемых клеток [17].

Получены многочисленные экспериментальные подтверждения того, что сверхэкспрессия генов раннего ответа приводит к иммортализации клеток, их злокачественной трансформации и индуцирует инвазивный рост [18]. Онкогенный эффект факторов раннего ответа зависит от типа клеток, что обусловлено их взаимодействием с тканеспецифическими коактиваторами/корепрессорами.

Следует отметить, что в ходе канцерогенеза гены раннего ответа, в отличие от других клеточных онкогенов (например, Ras, ErbB, p53), как правило, не подвергаются мутациям, не участвуют в хромосомных транслокациях, не амплифицируются, но

находятся в конце сигнальных каскадов, в которых участвуют трансформирующие онкогены [18].

#### *Зависимость экспрессии генома ВПЧ от клеточных факторов c-Myc, c-Fos и c-Jun*

Транскрипция генов ВПЧ не может происходить без участия транскрипционных факторов хозяина. Более того, экспрессия генома ВПЧ строго специфична в отношении типа клеток — вирусные гены могут транскрибироваться только в кератиноцитах или клетках карциномы шейки матки [19]. Механизм кератиносpezifичности ВПЧ полностью не установлен. Вероятнее всего причина заключается в особом сочетании транскрипционных факторов, способных активировать регуляторную область генома ВПЧ (например, AP-1, GRE, NF1, YY1, Oct-1, C/EBP, TEF-1, TEF-2, KRF-1) [19, 20]. Предположительно AP-1 играет центральную роль в формировании тканеспецифичности вируса [19].

Установлено, что c-Fos, c-Jun и, в меньшей степени, c-Myc увеличивают активность вирусного промотора/энхансера p97 (см. рис. 1) [21]. Такой стимулирующий эффект обусловлен тем, что регуляторные участки вирусного генома содержат AP-1-сайты [22]. Посредством связывания с ДНК ВПЧ AP-1-фактор взаимодействует с множеством других транскрипционных факторов, что сопровождается формированием энхансомы и специфичным активированием транскрипции вирусных генов [19]. В то же время сайтов связывания c-Myc не было выявлено, возможно, он усиливает активность промотора вируса опосредованно [21].

На основании данных о структуре регуляторных участков генома ВПЧ логично предположить, что нарушение регуляции экспрессии клеточных протоонкогенов (в сторону увеличения их уровня) должно способствовать развитию сверхэкспрессии онкогенных белков вируса E6 и E7. Это может являться основанием для того, чтобы считать гены раннего ответа перспективными мишенями противораковой и противовирусной терапии [23]: блокирование экспрессии генов раннего ответа делает невозможным транскрипцию генов ВПЧ.

В подтверждение сказанному выше можно привести данные [20], согласно которым паттерн экспрессии AP-1 в многослойном эпителии шейки матки совпадает с паттерном экспрессии белков E6 и E7: если в нормальной эпителии и на начальных этапах неоплазии экспрессия AP-1, E6 и E7 ограничена низшими слоями эпителия, причем уровень экспрессии этих белков уменьшается по мере дифференцировки клеток, то при ЦИН III степени и карциноме их выявляют во всех слоях. В связи с этим в данном случае возможным является существование взаимостимулирующей регуляторной связи между AP-1 и E6/E7 [12].

Рядом исследовательских групп была установлена зависимость экспрессии ВПЧ-генома от состава AP-1-фактора. Так, например, в статье F. Rösl et al. [24] сообщается о подавлении экспрессии вирусных генов на уровне транскрипции после обработки ВПЧ-иммортиализованных кератиноцитов пирролидин-дитиокарбаматом. Анализ показал, что если в необработанных кератиноцитах AP-1-комплекс представлен в основном Jun-гомомерами, то после обработки данным химическим агентом AP-1 состоял преимущественно из c-Jun/Fra-1- и c-Jun/JunB-гетеродимеров. Как известно, эти комплексы ингибируют c-Jun/c-Fos-опосредованную трансактивацию AP1-зависимых генов, в том числе генов ВПЧ.

#### *Воздействие онкогенов вируса на экспрессию генов раннего ответа*

Изменение экспрессии генов раннего ответа при инфицировании ВПЧ изучали различными методами, как на уровне белка (трансляции), так и на уровне мРНК (транскрипции) с использованием разнообразных клеточных линий и опухолевых клеток пациентов с различными стадиями заболевания.

J. de Wilde et al. [25] определяли уровень мРНК c-Jun, JunB, junD, c-Fos, FosB, Fra-1, Fra-2 методом количественной полимеразной цепной реакции в первичных кератиноцитах, неопухолевых ВПЧ-иммортиализованных кератиноцитах и клетках линии РШМ. Также оценивали экспрессию перечисленных генов на уровне белка и определяли состав AP-1-комплекса. На стадии иммортализации было зарегистрировано увеличение уровня мРНК c-Fos, Fra-2 и JunB наряду с уменьшением содержания мРНК Fra-1 и c-Jun. С другой стороны, изменение состава AP-1-комплекса (от Fra-1/c-Jun-к преобладанию c-Fos/c-Jun-комплексов) наблюдалось только в опухолевых клетках. Таким образом, исследователи сделали вывод о том, что ВПЧ-индуцируемая онкотрансформация ассоциирована с изменением экспрессии различных членов AP-1-семейства. К аналогичному выводу пришли В.К. Prusty и В.С. Das [26], отметившие повышение экспрессии c-Fos и JunB и уменьшение Fra-1 по мере прогрессии заболевания. Однако исследователи указывают на преобладание димеров c-Fos/JunB и умеренную экспрессию c-Jun как в нормальной, так и в предраковой и опухолевой тканях. Результаты [21] лишь частично согласуются с приведенными выше: в образцах ткани РШМ методом гибридизации была выявлена интенсивная экспрессия как c-Fos мРНК, так и c-Jun мРНК. В целом исследователи наблюдали крайне низкий уровень AP-1-факторов в нормальной ткани и ткани на предраковой стадии и очень высокий — в опухолевой ткани.

Исследование А. Morosov et al. [27] подтверждает факт ВПЧ-индуцированного усиления экспрессии *c-fos* и на основе анализа серии мутантов по промотору данного гена объясняет, каким образом это может осуществляться. Установлено, что индукция экспрессии Е6 или Е7 в экспериментальных условиях приводит к увеличению уровня мРНК *c-Fos*, но в аналогичных условиях не влияет на содержание мРНК *c-Jun*. Был идентифицирован CRE-сайт в зоне промотера *c-fos*, критичный для активации факторами Е6 и Е7; кроме того, методом мутагенеза были выявлены участки в молекулах белков Е6 и Е7, необходимые для осуществления этой активации.

В исследовании М.А. Nead et al. [28] описан другой механизм, согласно которому белок вируса Е7 может оказывать влияние на активность и экспрессию *c-Jun*. Он основан на способности белковых молекул Rb, *c-Jun* и Е7 взаимодействовать друг с другом. В кератиноцитах, проходящих терминальные этапы дифференцировки, белок Rb активирует *c-Jun*, образуя с ним комплексы. В то же время вирусный белок Е7 при связывании с Rb препятствует активации *c-Jun*. В связи с тем что регуляция экспрессии *c-Jun* осуществляется в том числе и по принципу положительной обратной связи, это приводит к снижению уровня *c-Jun* и подавлению дифференцировки эпителиальных клеток. Известно, что AP-1-фактор играет важную роль в процессе дифференцировки кератиноцитов [29], в частности в регуляции экспрессии генов кератина, лорикрина, инволюкрина и интегринов. Установлено, что определенные члены AP-1-семейства, а именно *c-Jun*, JunB, JunD и Fra-1, активны в ходе дифференцировки кератиноцитов [30]. В Е7-экспрессирующих кератиноцитах ДНК-связывающая активность именно этих 4 факторов снижена по сравнению с нормальными клетками [28].

Кроме *c-Jun*, Е7 способен образовывать комплексы с JunB, JunD и *c-Fos*, что может приводить к изменению активности данных факторов и к ингибированию дифференцировки кератиноцитов, необходимому для размножения вируса [31].

Вирусный онкоген Е5, в экспериментальных условиях инициирующий трансформацию клеток, субстратнезависимый рост и образование очагов опухоли, также может активировать экспрессию *c-jun*. Более того, Е5-трансфицированные кератиноциты в ответ на стимуляцию EGF экспрессировали более высокий уровень *c-Jun* мРНК, чем клетки родительской линии, видимо, потому, что Е5 способен задерживать интернализацию и деградацию EGFR, передающего активирующий сигнал на *c-jun* [32].

Изменение экспрессии компонентов AP-1-фактора может иметь важный биологический

смысл при прогрессии неоплазии цервикального эпителия. Например, состав AP-1-комплекса влияет на восприимчивость клеток к такому важному регулятору клеточной пролиферации, как фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [11]. При неопластической трансформации ВПЧ 18-позитивных клеток параллельно с изменениями в составе AP-1-комплекса (от неактивных Fra-1/*c-Jun*-комплексов к практически полному преобладанию *c-Fos/c-Jun*-комплексов) происходит потеря чувствительности вирусной транскрипции к действию ФНО- $\alpha$ . Выявлено, что в нетрансформированных ВПЧ-позитивных клетках экспрессия Fra-1 может быть индуцирована ФНО- $\alpha$ , что в свою очередь приводит к подавлению экспрессии вирусного генома. Однако хромосомный участок, в котором локализован ген *fra-1*, при цервикальном раке может подвергаться делеции или перестройкам [11].

Более изученным является вопрос о механизме влияния ВПЧ на экспрессию гена *c-myc*. Обнаружено, что сайты интеграции ДНК-вируса в геном человека не являются случайными. Ряд исследований посвящен идентификации хромосомных локусов, содержащих участки интеграции ВПЧ, и генетических aberrаций, вызванных встраиванием вирусной ДНК. Так, в работе М. Peter et al. [33] был поставлен вопрос о том, может ли интеграция ВПЧ приводить к дерегуляции генов, вовлеченных в онкогенез. Для ответа на него были проанализированы сайты интеграции вирусного генома в 9 клеточных линиях, полученных из первичных карцином шейки матки. В клетках 5 из 9 линий последовательности ВПЧ 16 или 18 были найдены в локусе 8q24 на расстоянии 58–500 кб от гена *c-myc* или в пределах самого гена *c-myc*. В 3 клеточных линиях, а также в первичных опухолях вирусная и *c-myc*-последовательности амплифицировались совместно. Важным фактом является то, что сверхэкспрессия *c-Myc* на уровне мРНК и белка наблюдалась именно в тех 5 линиях, в которых ВПЧ-ДНК была вставлена вблизи локуса *c-myc*, но не в тех линиях, где инсерция происходила в другие сайты. Таким образом, активация гена *c-myc* может быть результатом встраивания вируса и являться одним из этапов онкотрансформации [7, 34]. Тем не менее связь между амплификацией гена *c-myc* и уровнем соответствующего транскрипта неоднозначна, поскольку амплификация в ряде случаев может происходить лишь частично и сопровождаться хромосомными перестройками. Так, в исследовании J. Couturier et al. [35] увеличение уровня *c-myc*-транскриптов было отмечено только в 1 из 3 случаев, когда последовательности ВПЧ были картированы в области 8q24; в тех случаях, когда ген *c-myc* подвергался перестройкам и амплификации, повышения уровня *c-Myc* мРНК не выявлено.

Некоторые исследования позволили выяснить функциональное значение усиления экспрессии *c-Myc* в процессе трансформации клеток эпителия шейки матки. Например, котрансфекция первичных эпителиальных ВМК-клеток ВПЧ 16 и плазмидой, конститутивно экспрессирующей *c-Myc*, приводила к образованию быстро делящихся колоний клеток, не нуждающихся в присутствии фторболмиристил-ацетата или стероидных гормонов, чего не наблюдалось при трансфекции только ВПЧ 16 [36]. При трансплантации мышам двойные трансфектанты формировали очаги опухоли. Трансфекция *c-myc* клеточных линий, трансформированных ВПЧ 16 и онкогеном *v-fos*, обуславливала увеличение скорости роста и плотности насыщения в несколько раз, что способствовало росту клеток в среде с низким содержанием сыворотки и в отсутствие глюкокортикоидов или прогестеронов. На основании этих данных исследователи выдвигают предположение о том, что в естественной системе экспрессия *c-myc* вносит вклад в злокачественность опухоли [36].

Известен также один из механизмов регуляции ВПЧ высокого риска пролиферации кератиноцитов с участием *c-Myc*. С помощью метода иммунопреципитации выявлено, что белки Е6 и *c-Myc* образуют комплекс, способный специфически активировать промотор гена обратной транскриптазы *hTERT* — регуляторной субъединицы теломеразы [37]. По аналогичному механизму может осуществляться стимуляция других генов-мишеней *c-Myc*, участвующих в пролиферации инфицированных клеток.

С другой стороны, существуют данные о том, что экспрессия Е6 ВПЧ 16 может стимулировать деградацию *c-Myc* по убиквитинзависимому пути, что приводит к снижению его содержания в клетке. Возможно, таким образом вирус предотвращает нежелательный запуск *Myc*-индуцированного апоптоза инфицированных клеток [38].

#### **Прогностическое и диагностическое значение экспрессии генов раннего ответа при РШМ**

Использование технологии кДНК-микрочипов позволяет провести масштабный количественный анализ профилей экспрессии генов в опухолевых клетках пациенток, выявить взаимосвязь с клинико-патологическими факторами и таким образом более достоверно идентифицировать диагностические и прогностические маркеры, т. е. гены, экспрессия которых существенно изменяется при течении заболевания, тесно связана со стадией, злокачественностью, другими свойствами опухоли, прогнозом и т.п. Однако данный метод не дает однозначных результатов в отношении экспрессии генов раннего ответа при различных стадиях дисплазии и РШМ. Так, в исследовании M. Manavi et al.

[39] сообщается о группах генов, экспрессия которых существенно изменяется в клетках цервикальной карциномы по сравнению с нормальной тканью, однако *c-jun*, *c-fos* и *c-myc* в числе этих генов не указаны. Другая исследовательская группа [40] также приводит спектр генов, экспрессия которых наиболее сильно увеличивается при карциноме IB–IIA стадий. Этот спектр практически не перекрывается с тем, который описан в предыдущей работе [39], но он также не включает *c-jun*, *c-fos* и *c-myc*.

Биологическое поведение цервикальных клеток на предраковой стадии и на ранних стадиях карциномы предсказать сложно. В связи с этим большое значение имеет идентификация новых маркеров, позволяющих точно предсказать эволюцию заболевания. Кроме того, непростыми задачами являются определение стадии заболевания, дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных нарушений [41]. Существует комплекс исследований, цель которых — поиск диагностических и прогностических маркеров РШМ. В число таких маркеров входят p16 [42, 43], p53 [44, 45], сосудистый эпителиальный фактор роста, p27 и LRIG1 [46], COX-2 [44, 46], *c-erbB2*, *H-ras* [47], кератины 10 и 17 [48], *Cdc6* и *Mcm5* [49], *Ki-67* [46, 50], *EGFR* [44], раковоэмбриональный антиген [50] и др. Большинство ученых акцентируют внимание на том, что ни один ген самостоятельно не может служить надежным маркером для диагностики стадии заболевания или предсказания его прогрессии. Только использование комплекса маркеров, отражающих как процессы клеточной пролиферации, роста опухоли, ангиогенеза, так и процессы супрессии опухоли, апоптоза, воспаления, межклеточной адгезии и другие, способствует проведению надежного анализа [44].

Дискуссия относительно возможности использования генов раннего ответа в качестве маркеров онкогенеза шейки матки остается пока незавершенной. В некоторых исследовательских работах отмечено отсутствие диагностической и прогностической ценности генов раннего ответа, в частности гена *c-myc* [45, 51]. В исследовании R.P. Symonds et al. [52] также сообщается об отсутствии статистически значимой связи между экспрессией онкогенов *c-myc* и *c-jun* и периодом развития локального рецидива или метастазов, а также общей продолжительностью жизни. С другой стороны, L.T. Soh et al. [47] приводят данные о том, что экспрессия *c-myc* связана с риском возврата заболевания. Низкая экспрессия *c-myc* в сочетании с низкой экспрессией COX-2 и нормальной экспрессией немутантного p53 в значительной степени коррелировала с высокой выживаемостью больных (на протяжении 10-летнего периода) [44]. *c-Myc* также может служить диагно-



стическим маркером предраковой стадии заболевания: иммуногистохимическим методом было выявлено существенное повышение уровня с-Мус в кератиноцитах пациенток с тяжелой дисплазией, в то время как различий в экспрессии с-Мус между контрольной группой и больными с начальной степенью дисплазии не обнаружено [41]. Интересным представляется тот факт, что столь же существенные различия в экспрессии с-Мус между указанными группами пациенток зарегистрированы в отношении клеток стромы (фибробласты, фиброциты, некоторые эндотелиальные клетки, лимфоциты), окружающих опухолевые клетки. Автор статьи ставит вопрос: способствует ли повышение экспрессии с-Мус в стромальных клетках на предраковой стадии созданию микроокружения, благоприятствующего развитию опухоли?

В некотором противоречии с результатами, полученными в упомянутой выше работе [41], находятся данные исследования S. Rughooputh et al. [51], в котором была изучена экспрессия на уровне мРНК широкого спектра генов, вовлеченных в G1/S-переход клеточного цикла. Авторы отнесли ген *c-myc* к группе опухоль-ассоциированных генов, так как усиление его транскрипционной активности наблюдалось только в образцах карциномы и отсутствовало при дисплазии.

В статье S.V. Petrov et al. [54] сделан акцент на том, что для дифференциальной диагностики необходимо не только оценивать уровень экспрессии протоонкогенов, но и выявлять их внутриклеточную локализацию, которая может изменяться в ходе прогрессии заболевания. Так, иммуногистохимически белок с-Мус обнаруживается в клеточной цитоплазме при интраэпителиальной дисплазии и в ядре клеток карциномы. Авторы также приводят данные о повышении экспрессии *c-myc* и *c-fos* по мере прогрессии от дисплазии к карциноме по сравнению со здоровой тканью.

В литературе обсуждается еще один вопрос в рамках проблемы выбора маркеров РШМ — вопрос зависимости профиля генетической экспрессии клеток от гистологического варианта [46]. При изучении профилей экспрессии генов в образцах ткани пациенток со стадиями РШМ IB, II, IIIA–IVa методом кДНК-микрочипа существенных различий между стадиями заболевания не выявлено. Однако при сравнении образцов по признаку гистологического происхождения (аденокарцинома или плоскоклеточный рак) обнаружено 45 различно экспрессирующихся генов [55]. Согласно данным A.K. Lindström et al. [56], существенно более высокая экспрессия p53, EGFR, стратифина и ряда других опухолевых маркеров наблюдалась в клетках плоскоклеточного рака, в то время как для клеток

аденокарциномы характерна более высокая экспрессия *c-myc*. Однако если экспрессия p53, *cox-2* и *c-myc* для больных плоскоклеточным раком была достоверно связана с прогнозом, то для пациенток с аденокарциномой ни один из этих маркеров не имел прогностической значимости. Таким образом, не только спектр маркеров, но и прогностическая ценность каждого индивидуального маркера зависит от гистологического варианта РШМ [56].

Существует ряд подтверждений того, что гены раннего ответа могут служить терапевтическими мишенями, поскольку отвечают изменением экспрессии на противоопухолевую терапию. В работе Y.H. Ruan et al. [43] отмечено, что у больных РШМ экспрессия *c-myc* была более выраженной, чем у пациенток, имеющих предраковую стадию дисплазии или входящих в группу контроля, однако после проведения химиотерапии зафиксировано снижение уровня экспрессии *c-myc* в клетках опухоли. В исследовании E.K. Yim et al. [57] был проведен протеомный анализ клеток линии РШМ HeLa, обработанных цисплатином, с целью изучения механизма индукции апоптоза цервикальных клеток данным препаратом. После обработки цисплатином отмечено изменение экспрессии 21 белка, в частности уменьшение экспрессии *c-myc*. Схожие данные были получены при сравнительном изучении профилей генетической экспрессии, проведенном с помощью кДНК-микрочипа, у пациенток до и после прохождения ими курса радио- и химиотерапии (наблюдение осуществляли на протяжении 2001–2004 гг.) [55]. После проведения химиорadioтерапии зарегистрировано существенное повышение экспрессии 91 гена и снижение — 251 (в частности, *c-myc*) гена.

### Заключение

Данные, представленные в настоящем обзоре, свидетельствуют об актуальности и необходимости проведения дальнейших, более детальных и глубоких исследований в области изучения экспрессии генов раннего ответа при РШМ, возможности применения их в качестве диагностических и прогностических маркеров данного заболевания (в комплексе с другими маркерами). При разработке терапевтических подходов необходимо учитывать, что продукты экспрессии генов раннего ответа являются мультифункциональными белками, участвующими в сложной сети регуляторных взаимодействий и способными оказывать как пролиферативное, так и проапоптотическое действие. В настоящее время проводятся разработки молекулярных антагонистов с-Мус, с-Fos, с-Jun, однако эффективность использования их в качестве противоопухолевых агентов еще предстоит исследовать [58, 59].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006;110:525–41.
2. Sassone-Corsi P. Goals for signal transduction pathways: linking up with transcriptional regulation. *EMBO J* 1994;13(20):4717–28.
3. Dueñas-González A., Lizano M., Candelaria M. et al. Epigenetics of cervical cancer. An overview and therapeutic perspectives. *Mol Cancer* 2005;4:38.
4. Jayshree R.S., Sreenivas A., Tessa M. et al. Cell intrinsic and extrinsic factors in cervical carcinogenesis. *Indian J Med Res* 2009;130:286–95.
5. Motoyama S., Ladines-Llave C.A., Villanueva S.L. et al. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci* 2004;50(1):9–19.
6. Wang S.S., Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monograph* 2003;31:35–40.
7. Pett M., Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol* 2007;212:356–67.
8. Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Target* 2007;7:79–89.
9. Jastreboff A.M., Cymet T. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J* 2002;78:225–8.
10. Lazo P.A. The molecular genetics of cervical carcinoma. *Br J Cancer* 1999;80(12):2008–18.
11. Soto U., Das B.C., Lengert M. et al. Conversion of HPV 18 positive non-tumorigenic HeLa-fibroblast hybrids to invasive growth involves loss of TNF- $\alpha$  mediated repression of viral transcription and modification of the AP-1 transcription complex. *Oncogene* 1999;18:3187–98.
12. Fogel S., Riou G. The early HPV 16 proteins can regulate mRNA levels of cell cycle genes in human cervical carcinoma cells by p53-independent mechanisms. *Virology* 1998;244(1):97–107.
13. Narisawa-Saito M., Yoshimatsu Y., Ohno S. An in vitro multistep carcinogenesis model for human cervical cancer. *Cancer Res* 2008;68(14).
14. Shaulian E., Karin M. AP-1 in cell proliferation and survival. *Oncogene* 2001;20:2390–400.
15. Levens D. Disentangling the MYC web. *PNAS* 2002;99(9):5757–9.
16. Hess J., Angel P., Schorpp-Kistner M. AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings. *J Cell Sci* 2004;117:5965–73.
17. Eilers M., Eisenman R.N. Myc's broad reach. *Gen Develop* 2008;22:2755–66.
18. Vogt P.K. Jun, the oncoprotein. *Oncogene* 2001;20:2365–77.
19. Thierry F. Transcriptional regulation of the papillomavirus oncogenes by cellular and viral transcription factors in cervical carcinoma. *Virology* 2009;384:375–9.
20. Kyo S., Klumpp D.J., Inoue M. et al. Expression of AP1 during cellular differentiation determines human papillomavirus E6/E7 expression in stratified epithelial cells. *J Gener Virol* 1997;78:401–11.
21. Nirmberg W., Artuc M., Vorbrueggen G. et al. Nuclear proto-oncogene products transactivate the human papillomavirus type 16 promoter. *Br J Cancer* 1995;71:1018–24.
22. Velazquez T.A., Gariglio V.P. Possible role of transcription factor AP1 in the tissue-specific regulation of human papillomavirus. *Rev Invest Clin* 2002;54(3):23–42.
23. Young M.R., Farrell L., Lambert P. et al. Protection against human papillomavirus type 16-E7 oncogene-induced tumorigenesis by in vivo expression of dominant-negative c-jun. *Mol Carcinog* 2002;34(2):72–7.
24. Rösl F., Das B.C., Lengert M. et al. Antioxidant-induced changes of the AP-1 transcription complex are paralleled by a selective suppression of human papillomavirus transcription. *J Virol* 1997;71(1):362–70.
25. de Wilde J., De-Castro A.J., Snijders P.J. et al. Alterations in AP-1 and AP-1 regulatory genes during HPV-induced carcinogenesis. *Cell Oncol* 2008;30(1):77–87.
26. Prusty B.K., Das B.C. Constitutive activation of transcription factor AP-1 in cervical cancer and suppression of human papillomavirus (HPV) transcription and AP-1 activity in HeLa cells by curcumin. *Int J Cancer* 2005;113:951–60.
27. Morosov A., Phelps W.C., Raychaudhuri P. Activation of the c-fos gene by the HPV 16 upon the CAMP-response element at -60. *JBC* 1994;269(28):18434–40.
28. Nead M.A., Baglia L.A., Antinore M.J. et al. Rb binds c-Jun and activates transcription. *EMBO J* 1998;17(8):2342–52.
29. Gandarillas A., Watt F.M. Changes in expression of members of the fos and jun families and myc network during terminal differentiation of human keratinocytes. *Oncogene* 1995;11(7):1403–7.
30. Welter J.F., Eckert R.L. Differential expression of the fos and jun family members c-fos, fosB, Fra-1, Fra-2, c-jun, junB and junD during human epidermal keratinocyte differentiation. *Oncogene* 1995;11:2681–7.
31. Antinore M.J., Birrer M.J., Patel D. et al. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *EMBO J* 1996;15(8):1950–60.
32. Leechanachai P., Banks L., Moreau F. et al. The E5 gene from human papillomavirus type 16 is an oncogene which enhances growth factor-mediated signal transduction to the nucleus. *Oncogene* 1992;7(1):19–25.
33. Peter M., Rosty C., Couturier J. et al. MYC activation associated with the integration of HPV DNA at the MYC locus in genital tumors. *Oncogene* 2006;25(44):5985–93.
34. Ferber M.J., Eilers P., Schuurin E. et al. Positioning of cervical carcinoma and Burkitt lymphoma translocation breakpoints with respect to the human papillomavirus integration cluster in FRA8C at 8q24.13. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;154(1):1–9.
35. Couturier J., Sastre-Garau X., Schneider-Maunoury S. et al. Integration of papillomavirus DNA near myc genes in genital carcinomas and its consequences for proto-oncogene expression. *J Virol* 1991;65(8):4534–8.
36. Crook T., Almond N., Murray A. et al. Constitutive expression of c-myc oncogene confers hormone independence and enhanced growth-factor responsiveness on cells transformed by human papilloma virus type 16. *PNAS* 1989;86:5713–17.
37. Veldman T., Liu X., Yuan H. et al. Human papillomavirus E6 and Myc proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter. *PNAS* 2003;100(14):8211–6.
38. Gross-Mesilaty S., Reinstein E., Bercovich B. et al. Basal and human papillomavirus E6 oncoprotein-induced degradation of Myc proteins by the ubiquitin pathway. *PNAS* 1998;95(14):8058–63.
39. Manavi M., Hudelist G., Fink-Retter A. et al. Gene profiling in Pap-cell smears of high-risk human papillomavirus-positive squamous cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):418–26.
40. Santin A.D., Zhan F., Bignotti E. et al. Gene expression profiles of primary HPV 16- and HPV 18-infected early stage cervical cancers and normal cervical epithelium: identification of novel candidate molecular markers for cervical cancer diagnosis and therapy. *Virology* 2005;331(2):269–91.
41. Brychtová S., Brychta T., Sedláková E. et al. Proto-oncogene c-myc in uterine cervix carcinogenesis. *Neoplasma* 2004;51(2):84–9.
42. Klaes R., Friedrich T., Spitkovsky D. et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001;92(2):276–84.
43. Ruan Y.H., Wei W.L., Zhang H.X. et al. Comparison and analysis of expression of c-myc and p16 in cervical carcinoma. *Ai Zheng* 2003;22(6):602–6.

44. Lindström A.K., Stendahl U., Tot T. et al. Predicting the outcome of squamous cell carcinoma of the uterine cervix using combinations of individual tumor marker expressions. *Anticancer Res* 2007;27(3):1609–15.
45. Gasparian N.A., Pozharisskii K.M., Zharinov G.M. et al. Immunohistochemical study of the predictive value of oncoproteins p53, Her-2 and c-myc during radiotherapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *Vopr Onkol* 2007;53(4):439–44.
46. Hellberg D., Tot T., Stendahl U. Pitfalls in immunohistochemical validation of tumor marker expression — exemplified in invasive cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):235–40.
47. Soh L.T., Heng D., Lee I.W. et al. The relevance of oncogenes as prognostic markers in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(5):465–74.
48. Maddox P., Sasieni P., Szarewski A. et al. Differential expression of keratins 10, 17, and 19 in normal cervical epithelium, cervical intraepithelial neoplasia, and cervical carcinoma. *J Clin Pathol* 1999;52(1):41–6.
49. Williams G.H., Romanovski P., Morris L. et al. Improved cervical smear assessment using antibodies against proteins that regulate DNA replication. *PNAS* 1998;95:14932–47.
50. Park K.J., Soslow R.A. Current concepts in cervical pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:729–38.
51. Rughooputh S., Manraj S., Eddoo R. et al. Expression of the c-myc oncogene and the presence of HPV 18: possible surrogate markers for cervical cancer? *Br J Biomed Sci* 2009;66(2):74–8.
52. Symonds R.P., Habeshaw T., Paul J. et al. No correlation between ras, c-myc and c-jun proto-oncogene expression and prognosis in advanced carcinoma of cervix. *Eur J Cancer* 1992;28(10):1615–7.
53. Arvanitis D.A., Spandidos D.A. Deregulation of the G1/S phase transition in cancer and squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: A case control study. *Oncol Rep* 2008;20:751–60.
54. Petrov S.V., Mazurenko N.N., Sukhova N.M. et al. Cell oncogene expression in normal, metaplastic, dysplastic epithelium and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Arkh Patol* 1994;56(4):22–31.
55. Zempolich K., Fuhrman C., Milash B. et al. Changes in gene expression induced by chemoradiation in advanced cervical carcinoma: a microarray study of RTOG C-0128. *Gynecol Oncol* 2008;109(2):275–9.
56. Lindström A.K., Tot T., Stendahl U. et al. Discrepancies in expression and prognostic value of tumor markers in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in cervical cancer. *Anticancer Res* 2009;29(7):2577–8.
57. Yim E.K., Lee K.H., Kim C.J. et al. Analysis of differential protein expression by cisplatin treatment in cervical carcinoma cells. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(2):690–7.
58. Mason J.M. Electrostatic contacts in the activator protein-1 coiled coil enhance stability predominantly by decreasing the unfolding rate. *FEBS J* 2009;276(24):7305–18.
59. Gustafson W.C., Weiss W.A. Myc proteins as therapeutic targets. *Oncogene* 2010;29:1249–59.

## Современные принципы планирования и реализации лучевой терапии в консервативном лечении местно-распространенного рака шейки матки

Ю.М. Крейнина, В.А. Титова, Т.Ф. Скобелева  
ФГУ РНЦРР, Москва

Контакты: Юлия Михайловна Крейнина kreynina@yandex.ru

*Проанализированы современные стратегия и тактика проведения дистанционного и внутрисполостного облучения в рамках химиолучевого лечения 112 больных неоперабельным раком шейки матки IIa–IIIb стадий FIGO. Оценены параметры, значимые для планирования основных этапов лучевой терапии, представлены основы оптимизационных решений и особенности терапии сопровождения, обеспечивающие 15–25% прирост эффективности лечения при удовлетворительной его переносимости.*

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лучевая терапия, химиолучевое лечение, терапия сопровождения, нейтропения, анемия

### Current principles for the planning and performance of radiotherapy in the conservative treatment of locally advanced cancer of the cervix uteri

Yu.M. Kreynina, V.A. Titova, T.F. Scobeleva  
Russian Roentgenoradiology Research Center, Moscow

*The paper analyzes the strategy and tactics of beam and intracavitary radiation within the framework of chemoradiotherapy in 112 patients with inoperable FIGO stages IIa–IIIb cancer of the cervix uteri. The parameters that are important to plan general radiotherapy stages are assessed; the bases for optimization decisions and the specific features of maintenance therapy, which ensure a 15–25% increase in the efficiency of treatment with its satisfactory tolerability, are given.*

**Key words:** cancer of the cervix uteri, radiotherapy, chemoradiotherapy

#### Введение

Несмотря на почти столетнюю историю вопроса, эффективное лечение больных раком шейки матки (РШМ) на современном этапе остается одной из наиболее социально значимых проблем отечественного здравоохранения. По данным российских статистических отчетов за последние 10 лет, у 65–70% больных РШМ на момент установления диагноза опухоль выходит за пределы матки, имеет признаки местного распространения на сопредельные структуры, регионарные лимфатические узлы (ЛУ) и может быть признана неоперабельной [1, 2]. Таким образом, для большинства пациенток с местно-распространенным РШМ (МРРШМ) методом выбора, дающим шанс на стойкое излечение, остается консервативная терапия на основе сочетанного лучевого воздействия [3–8].

Улучшение результатов консервативного лечения МРРШМ неизменно связывается большинством исследователей с расширением терапевтического интервала при проведении лучевого лечения. Основным направлением в решении данной зада-

чи на современном этапе стало применение цитостатиков в различных сочетаниях с лучевой терапией (ЛТ) [3–6, 9–12].

Актуальными вопросами, возникающими при совместном использовании цитостатиков и облучения в лечении МРРШМ и не имеющими на сегодняшний день однозначного решения, являются последовательное или параллельное назначение химиотерапии (ХТ) и облучения, использование моно- или поли-ХТ, целесообразность проведения адъювантной ХТ или хирургического вмешательства после окончания эффективного химиолучевого лечения (ХЛЛ) [3–6, 10–12].

Негативные последствия внедрения комплексных программ противоопухолевого лечения при РШМ напрямую связаны как с аддитивностью и потенцированием токсических эффектов отдельных его компонентов, обусловленных низкой селективностью действия современных цитостатиков при нарастающем уровне тканевой и органной токсичности, тенденцией к эскалации локальных очаговых доз внутрисполостного и дистанционного об-

лучения при неоперабельном гинекологическом раке, так и недостаточностью современных представлений о структуре оптимального терапевтического комплекса при МРРШМ [5–7, 9, 11, 12].

Проведение сравнительного анализа результатов ХЛЛ прошлого и нынешнего десятилетий при крайне гетерогенных вариантах ХТ затруднено тем, что введение с конца 90-х годов в практику лучевого лечения РШМ ХТ на основе цисплатина совпало в большинстве стран с бурными изменениями, затронувшими и текущую радиологическую практику: внедрением глубоко проникающей дистанционной и автоматизированной высокомоментной контактной ЛТ, развитием концепции визуально-контролируемой ЛТ с кратным улучшением точности планирования и реализации облучения на основе гистограмм доза–объем, контроля соответствия отпускаемых процедур запланированным.

Таким образом, накопленный в данном контексте отечественный и мировой опыт, благодаря которому можно рассчитывать на достижение потенцированного эффекта применяемых методов в отношении лечения МРРШМ, отличает одновременное использование множества инновационных технологий в течение короткого временного промежутка, что не позволяет пока оценить реальные, а не прогнозируемые с помощью статистических программ результаты с высокой степенью доказательности и требует дальнейшего развития и отработки самих лечебных технологий.

**Цель исследования** — изучение методики проведения сочетанной ЛТ (СЛТ) в рамках консервативного ХЛЛ МРРШМ.

### Материалы и методы

В анализ включены 112 женщин в возрасте от 16 до 67 лет с верифицированным РШМ Па–Пб стадий по классификации FIGO, получавших ХЛЛ на

базе отделения радиохирургии РНЦРР в период с января 2000 г. по декабрь 2007 г. У 78 (69,6%) из них (1-я группа) был проведен последовательный курс ХЛЛ, включавший СЛТ в режиме двухэтапного облучения и цикловую неоадъювантную ХТ (НАХТ) на предлучевом этапе с использованием препаратов платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел), гемцитабина, 5-фторурацила (5-ФУ), циклофосфана, блеомицина, доксорубицина в стандартных терапевтических дозах, с числом циклов от 1 до 5, по 2–3 цикла у 87% пациенток. У 34 (30,4%) больных (2-я группа) поли-ХТ (ПХТ) по аналогичным схемам и СЛТ были реализованы симультантно (табл. 1).

Дистанционное облучение проводили на отечественных  $\gamma$ -терапевтических установках типа РОКУС и ЛУЭ с энергией фотонов 5, 6 и 18 мЭВ, внутриволостное — на автоматизированных брахитерапевтических комплексах с изотопами  $^{60}\text{Co}$  (АГАТ-ВУ) и  $^{192}\text{Ir}$  высокой мощности (Микроселектрон HDR). Комплексная предлучевая подготовка включала рентгеновскую, ультразвуковую — УЗ (2D–3D), компьютерно-томографическую (КТ) и магнитно-резонансно-томографическую (МРТ) топометрию, расчеты выполняли с использованием систем Тонкий луч, PLATO, Oncentra Masterplan. СЛТ осуществляли в 2 этапа с включением на I (дистанционном) этапе в клинический терапевтический объем (СТV) всей области таза, разовая очаговая доза (РОД) — 1,8–2 Гр, на II (сочетанном) — ДЛТ РОД 2–2,4 Гр проводили только на область тазовых (обтураторных, пресакральных, наружных, внутренних, общих подвздошных) ЛУ, а облучение первичного очага (матка) происходило только контактно. У 14 (12,5%) пациенток, имеющих метастазы в тазовые и парааортальные ЛУ, дополнительно осуществляли облучение средненижней группы парааортальных ЛУ до уровня  $\text{Th}_{\text{XII}}$ , из них у 10

Таблица 1. Схемы ХТ при химиолучевых вариантах консервативного лечения МРРШМ

Группа	PtFU (Хе) CDDP 100 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, 5FU 500 мг/м <sup>2</sup> в 1–5-й дни (Хе 2000 мг/м <sup>2</sup> в 1–14-й дни)	TPt Т 135 мг/м <sup>2</sup> в 1-й день, CDDP 75 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день	НемPt Н 800 мг/м <sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, CDDP 75 мг/м <sup>2</sup> во 2-й день	Другие	
				Pt	Non-Pt
1-я (НАХТ + СЛТ)	18 (23)	28 (35,9)	10 (12,8)	10 (12,8)	12 (15,4)
2-я (ДЛТ + ХТ-1 + СЛТ + ХТ-2)	8 (23,5)	11 (32,4)	6 (17,7)	4 (11,8)	5 (14,7)
Всего (ХЛЛ)	26 (23,2)	39 (34,8)	16 (14,3)	14 (12,5)	17 (15,2)

**Примечание.** Представлено число больных (в скобках — процент). ДЛТ — дистанционная ЛТ, 5-FU — 5-ФУ, CDDP — цисплатин, Хе — капецитабин (кселода), Т — паклитаксел, Нем — гемцитабин. Pt — платиновые режимы ПХТ, Non-Pt — бесплатиновые режимы ПХ.

(71,4%) — на заключительном этапе лечения, у 4 (28,5%) — симультантно с облучением таза.

### Обсуждение

Основным принципом проведения лучевого лечения в указанных группах больных являлось индивидуальное планирование лечебного объема, ритма облучения, длительности курса и последовательности его этапов, РОД и суммарных очаговых доз (СОД), способов их подведения с минимизацией доз в критических органах на основании гистограмм доза — объем, а также коррекция планов облучения в ходе его реализации в соответствии с динамикой опухоли.

В 1-й группе пациенток, перенесших НАХТ, индивидуальный выбор параметров облучения определялся как полнотой регрессии, степенью терапевтического патоморфоза, так и характером и степенью тяжести осложнений, возникших в ходе НАХТ, а также темпами и полнотой реконвалесценции больных на момент начала проведения у них ЛТ. Клинико-морфологическими характеристиками, значимыми для планирования радикального сочетанного лучевого лечения после НАХТ, считали следующие: 1) объем опухолевого поражения на момент начала лучевого этапа (по данным УЗ-исследования — УЗИ и КТ/МРТ), в том числе объем поражения шейки, тела матки, параметриев; 2) визуализацию (УЗИ, КТ/МРТ) увеличенных или структурно измененных тазовых, парааортальных, шейных ЛУ; 3) общий эффект НАХТ; 4) степень терапевтического патоморфоза в первичной опухоли после НАХТ; 5) сопутствующие заболевания и осложнения  $\geq$  II степени (NCIS), возникшие в ходе проведения НАХТ со стороны периферической крови, кишечника, мочевого пузыря, и  $\geq$  III степени — со стороны других органов и систем; 6) общее состояние (ECOG) на момент начала ЛТ, необходимость выполнения превентивных корригирующих вмешательств (гемоплазмотрансфузии, стимуляция гемопоэза, стентирование мочеточников, нефростомия). Характеристика больных группы консервативного лечения после НАХТ с учетом указанных факторов представлена в табл. 2.

В целом группа характеризовалась концентрацией большого числа больных с сочетанием нескольких значимых факторов неблагоприятного прогноза. Так, объем первичной опухоли у пациенток 1-й группы после проведения НАХТ в 71,8% случаев превышал 50, в 37,2% — 100 и в 9% — 150 см<sup>3</sup>. Терапевтический патоморфоз IV степени был зарегистрирован в первичной опухоли у 7 (8,9%) больных, III — у 23 (29,5%), II — у 31 (39,7%), 0–I — у 17 (21,8%). Из 26 (33,3%) пациенток, имевших признаки метастатического поражения тазовых и/или

**Таблица 2.** Клинико-морфологическая характеристика больных ( $n = 78$ ; 100%) группы консервативного лечения МРРШМ после НАХТ

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Объем опухоли, см <sup>3</sup> :		
>50	56	71,8
50–100	20	25,6
101–150	29	37,2
> 150	7	9
Общий эффект НАХТ	52	66,7
ПР первичной опухоли	0	0
ЧР первичной опухоли	52	66,7
$\geq 75\%$	10	12,8
$\geq 50–74\%$	15	19,2
$\geq 26–49\%$	27	34,6
Стабилизация	12	15,4
Прогрессирование	14	17,9
Степень терапевтического патоморфоза в опухоли:		
0–I	17	21,8
II	31	39,7
III	23	29,5
IV	7	8,9
Метастазы в регионарные ЛУ:		
тазовые	23	29,5
парааортальные	9	11,5
Токсические реакции в ходе НАХТ II–IV степени (СТС NCIS):		
со стороны ЖКТ	16	20,5
со стороны мочеполовой системы	12	15,4
гематологические:	41	52,5
нейтропения	30	26,9
анемия	36	32,1
кардиоваскулярные	16	20,5
периферическая нейропатия	3	3,8
III–IV степени	4	5,1
печеночная/почечная колика		
Общее состояние при поступлении на ЛТ (ECOG–WHO):		
0	16	20,5
I	42	53,8
II	12	15,4
III	8	10,3
Превентивные корригирующие вмешательства:		
гемоплазмотрансфузия	16	20,5
стимуляция гемопоэза	20	25,6
стентирование мочеточников	8	10,3
пункционная нефростомия	2	2,5

**Примечание.** ПР — полная регрессия, ЧР — частичная регрессия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

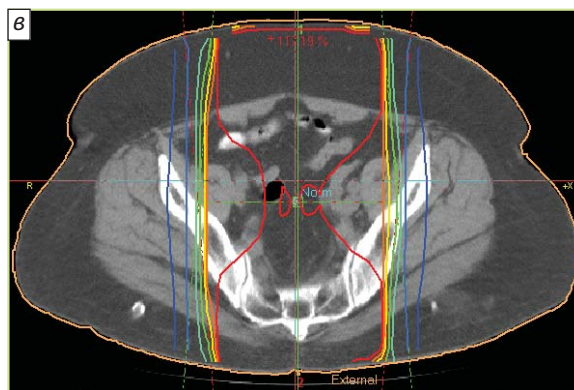
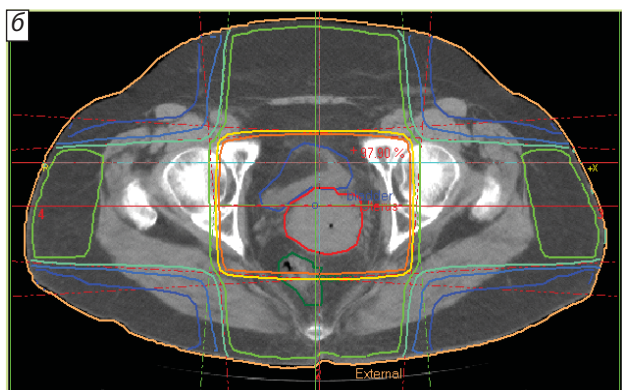
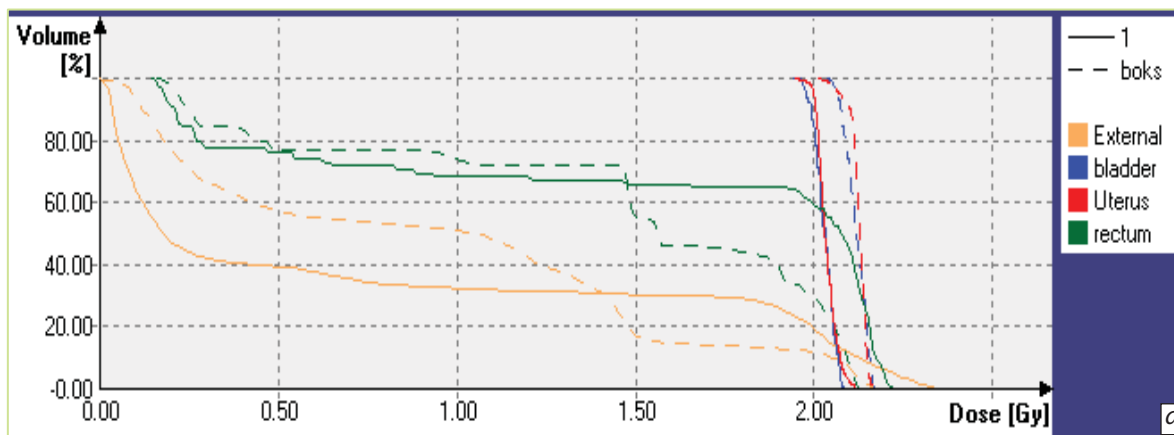
парааортальных ЛУ, отсутствие этих признаков после проведения НАХТ было зафиксировано у 5 (6,4%) больных, 23 (29,5%) женщины приступали к облучению с наличием признаков тазовой лимфаденопатии, у 9 (11,5%) были выявлены измененные парааортальные ЛУ.

Выбор оптимального способа и режима проведения ДЛТ (статический, подвижный, статикоротационный) был основан на сравнительном анализе гистограмм доза—объем с дифференцированным вводом в планирующую систему контуров матки и регионарных ЛУ как целевых органов (GTV-1, GTV-2 и т.д.), а мочевого пузыря, прямой кишки, сигмовидной кишки, кожи с подкожно-жировой клетчаткой, костей таза — как органов риска (рис. 1). Поскольку случаев достижения ПР на этапе осуществления НАХТ в данной группе зафиксировано не было, значительная (> 75%) ЧР имела место только в 12,8% наблюдений, а у 17,9% пациенток после получения ими НАХТ был зафиксирован рост первичной опухоли. Реального сокращения объема облучения на I этапе по сравнению с традиционным не отмечено, однако выбор методики и энергии фотонного облучения позволил

в целом на 25–30% снизить суммарные дозы в органах риска, а также минимизировать объем полых органов — мочевого пузыря, прямой, сигмовидной, тонкой кишки, входящий в СТВ. СОД, необходимые для формирования адекватной геометрии первичного очага, на I этапе составили 14–16 Гр у 9 (11,5%), 18–24 Гр — у 47 (60,3%) и 26–40 Гр — у 22 (28,2%) больных.

Индивидуализацию внутриволостного облучения при лечении на установке АГАТ-ВУ осуществляли на основе ручной реконструкции данных динамической УЗ- и КТ-топометрии; применение компьютерной системы планирования (в частности, PLATO) позволило индивидуально планировать сеансы внутриволостного облучения на основании данных КТ-топометрии с трехмерной реконструкцией матки, органов риска, эндостатических устройств, возможностью проведения графической оптимизации и оценки по гистограммам доза—объем объема критических органов, входящих в тот или иной изодозный контур (рис. 2). РОД составляла 5–6 Гр, СОД 36–50 Гр, число фракций — от 6 до 10.

Коррекцию планов внутриволостного облуче-



**Рис. 1.** Выбор режима дистанционного облучения на основании сравнительного анализа гистограмм доза—объем — DVH (а): разница в 20% в дозе, приходящейся на прямую кишку (зеленый), позволяет предпочесть облучение бокс-методом (б) двупольному статическому варианту (в)

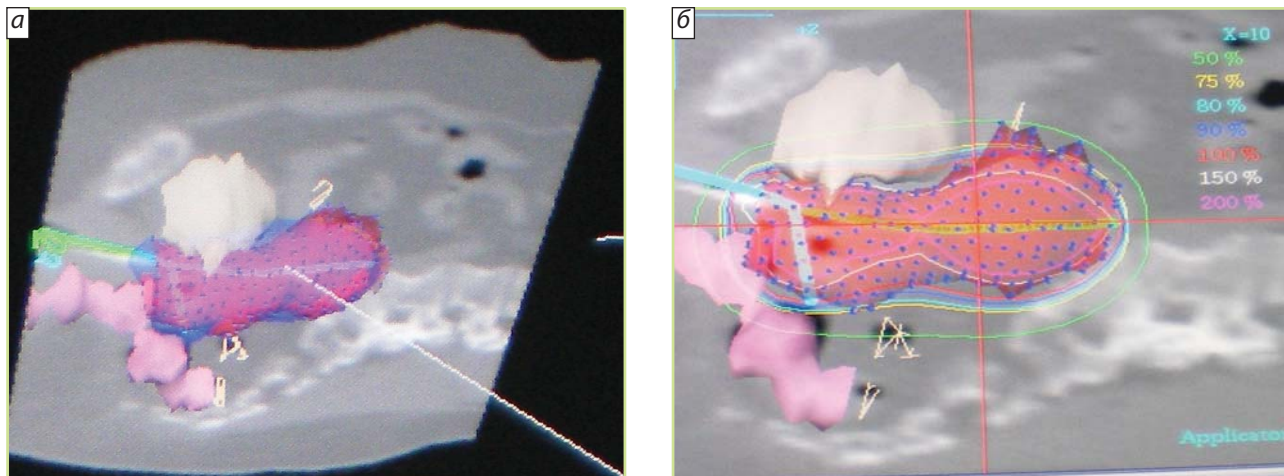


Рис. 2. 3D-планирование (а) и оптимизация (б) внутрисполостной ЛТ на основе КТ-реконструкции изображений (PLATO®)

ния проводили на основании данных динамической УЗ-топометрии, предусматривающей проведение 2D–3D-сонографии для оценки размеров и объема первичной опухоли (GTV — gross target volume), объема матки и предполагаемой геометрии эндостата перед каждой фракцией, что позволило оптимизировать число процедур КТ/МРТ-планирования и индивидуализировать выбор эндостатических устройств.

При осуществлении дополнительного адьювантного облучения парааортальной зоны СТВ определяли индивидуально, на основании трехмерной реконструкции ЛУ в этой зоне по КТ-сериям, с преимущественным щажением почек с ножками и спинного мозга, РОД составила 1,8–2,2 Гр, СОД 40–46 Гр (рис. 3).

### Результаты

В целом курс был реализован в запланированных дозах у 74 (94,9%) больных 1-й группы, СОД на поверхности матки от всех видов облучения составили 62–66 Гр у 33 (42,3%), 67–70 Гр — у 31 (39,7%), 71–75 Гр — у 10 (12,8%), 76–81 Гр — у 4 (5,1%) пациенток. Лечение без перерывов получили 20 (25,6%) больных, 74,4% женщин облучали с перерывами в  $7 \pm 3,4$  дня, причиной перерывов стало возникновение ранних осложнений  $\geq$  II степени по шкале RTOG со стороны мочевого пузыря (15,4% случаев), кишечника (17,1%) и гематологических (32,1%). Общая длительность лечения в этой группе составила  $22,7 \pm 6,3$  нед, в том числе до начала ЛТ —  $10,4 \pm 2,2$  нед, общая продолжительность периодов без специального лечения —  $26 \pm 11$  дней.

Восемнадцать пациенткам данной группы при указании в анамнезе на развитие нейтропении  $\geq$  II степени в ходе НАХТ назначали на фоне облучения препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), содержавшего фил-

гратим, в профилактическом режиме. Г-КСФ вводили на протяжении всего курса ЛТ 1 раз в неделю подкожно в дозе 10 мкг/кг, не ранее чем через 24 ч после окончания предыдущего и не позднее чем за 24 ч до предстоящего сеанса облучения. Группу сравнения составили 12 пациенток, получав-

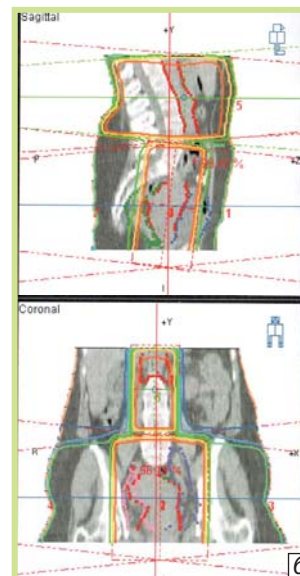
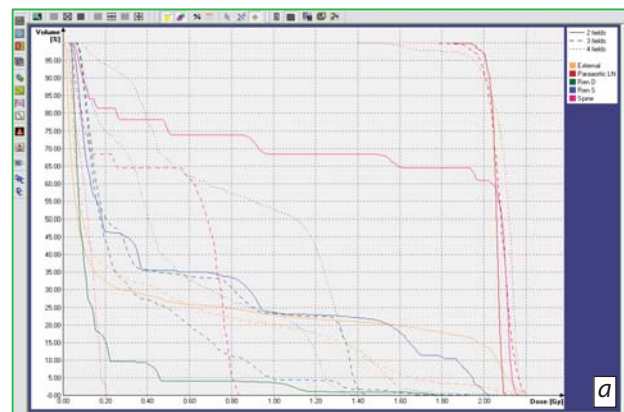


Рис. 3. Выбор параметров адьювантного облучения парааортальной зоны при лечении МРРШМ на основании сравнительной гистограммы доза–объем (а): оценка и минимизация доз в критических органах — почках, мочеточниках, спинном мозге — позволяет безопасно проводить simultанное облучение таза и области парааортальных ЛУ (б)



ших основное лечение в том же режиме, но без профилактического применения Г-КСФ. Применение Г-КСФ в указанном режиме оказалось эффективным у 14 (78%) из 18 больных, причем у 10 (71,4%) из них нормальный уровень лейкоцитов и нейтрофилов сохранялся на протяжении всего курса ЛТ, у остальных пациенток отмечали кратковременные эпизоды лейкопении I степени к 5–6-му дню после введения. В группе сравнения, исходно несколько более благоприятной по гематологическим показателям, нормальный уровень лейкоцитов сохранялся в течение курса ЛТ только у 25% больных.

Во 2-й группе ( $n=34$ ) ПХТ и СЛТ в режиме двухэтапного облучения были реализованы в едином курсе, без запланированных перерывов, на фоне проведения интенсивной комплексной терапии сопровождения. Схемы ПХТ были аналогичны таковым в 1-й группе, число циклов составило от 1 до 6, по 2 цикла у 65% леченных; принципы индивидуализации обоих компонентов СЛТ соответствовали таковым в 1-й группе. СОД, необходимые для формирования адекватной геометрии первичного очага, на I этапе составили 14–16 Гр у 4 (11,8%), 18–24 Гр — у 10 (29,4%), 26–40 Гр — у 20 (58,8%) пациенток, что свидетельствует о достоверном увеличении вклада от дистанционного облучения на I этапе во 2-й группе по сравнению с 1-й группой после проведения НАХТ (рис. 4а).

Проведение курса осуществляли в запланированных РОД у 30 (88,2%) пациенток, СОД на поверхности матки от всех видов облучения составили

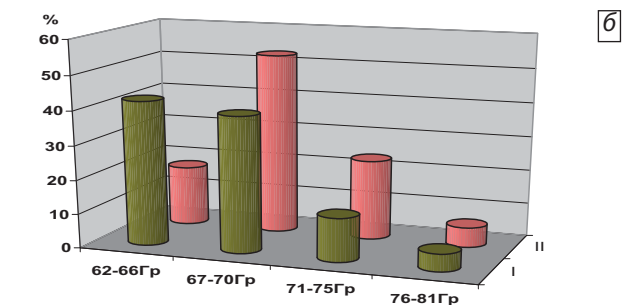
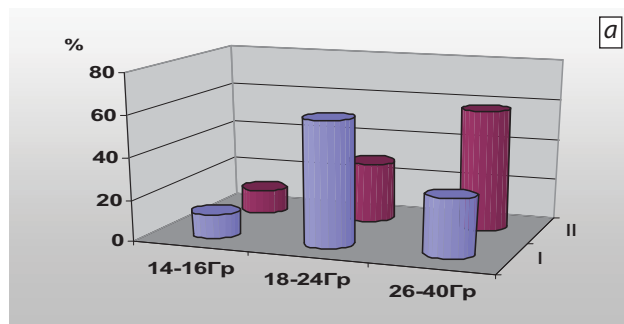


Рис. 4. Сравнительный анализ СОД от дистанционного облучения на I этапе лучевого лечения (а) и от СЛТ на поверхности матки (б) — достоверное увеличение СОД во 2-й группе

62–66 Гр у 6 (17,6%), 67–70 Гр — у 18 (52,9%), 71–75 Гр — у 8 (23,5%), 76–81 Гр — у 2 (5,8%) больных, что достоверно выше, чем в 1-й группе (рис. 4б).

Симультантное ХЛЛ без перерывов в описываемом режиме было реализовано только у 2 (5,8%) больных, 94,2% женщин облучали с перерывами в  $12,5 \pm 5,4$  дня, причиной перерывов стало возникновение ранних осложнений  $\geq$  II степени по шкале RTOG, в том числе гематологических (73,5% случаев), со стороны мочевого пузыря (23,5%) и кишечника (41,1%), что достоверно выше аналогичных показателей в 1-й группе. Общая длительность лечения в данной группе составила  $10,5 \pm 2,5$  нед.

У 19 (17%) пациенток терапия сопровождения включала человеческий рекомбинантный эритропоэтин (Эпостим®, ООО «ФАРМАПАРК», Москва) в связи с развитием стойкой анемии II–III степени тяжести. Длительность курса и разовую дозу препарата (от 2000 до 10 000 МЕ) определяли индивидуально. Критериями оценки эффективности и безопасности являлись положительная динамика или нормализация гематологических показателей, достижение целевого уровня основных показателей крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты), улучшение самочувствия больных. В 6 (31,6%) случаях применяли различные (от 2000 до 4000 МЕ) дозы препарата с числом введений от 3 до 6. Одной больной потребовалось проведение коррекции дозы Эпостима® в сторону повышения последней с 2000 до 10 000 МЕ и увеличение числа и частоты введений препарата. У 13 пациенток разовая доза препарата составляла 10 000 МЕ, число введений варьировало от 1 до 5. Общая курсовая доза препарата составила в среднем  $21\,404 \pm 9295$  (СІ 95% 2814 — 39 990) МЕ, продолжительность курса составляла в среднем  $2,3 \pm 0,9$  (СІ 95% 0,5 — 4,1) недели. У всех больных было достигнуто статистически значимое увеличение целевого уровня гематологических показателей и отмечена положительная динамика контролируемых показателей. На фоне лечения Эпостимом® пациенткам не потребовалось проведения гемотрансфузий, не были зарегистрированы серьезные побочные эффекты, отмечена хорошая переносимость препарата.

В целом запланированный курс ХЛЛ был реализован у 104 (92,8%) больных обеих групп, общая эффективность с достижением первичного излечения составила 86,6%. Острых радиационных повреждений III–IV степени по шкале RTOG в ходе лечения не зафиксировано.

Пятилетняя общая выживаемость достигла  $69,6 \pm 9,8\%$ :  $74,4 \pm 8,6\%$  в 1-й группе и  $61,8 \pm 6,1\%$  — во 2-й. Безрецидивная выживаемость в целом составила  $64,9 \pm 8,3\%$  ( $70,9 \pm 5,3$  и  $58,8 \pm 12,8\%$  в 1-й и 2-й группах соответственно),  $p \leq 0,05$ , что на

15–20% превысило результаты радикальной СЛТ для подобных групп.

### Заключение

С учетом полученных результатов можно сделать вывод о том, что дифференцированный выбор и индивидуальное планирование дистанционного и внутрисполостного облучения в режиме реального времени на основе динамической комплексной УЗ-КТ/МРТ-топометрии с коррекцией параметров облучения в соответствии с динамикой опухо-

ли в ходе его реализации имеют большое значение для проведения эффективной и безопасной терапии МРРШМ. Перспективы развития и внедрения технологии связаны как с техническим совершенствованием радиационного воздействия и адекватным использованием аппаратного парка, так и с синтезом и клиническим применением новых эффективных цитостатиков, обладающих оптимальным для этой группы пациенток профилем токсичности — умеренной гематологической, гастроинтестинальной и уротоксичностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2009;17 (3 Прил 1):156.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010.
3. Демидова Л.В., Бойко А.В., Телеус Т.А. и др. Перспективы лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки. В кн.: Материалы VI Всероссийского научного форума «Радиология» 2005. М., 2005; с. 110–2.
4. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С. Сочетанная лучевая и комплексная терапия местно-распространенного рака шейки матки. В кн.: Материалы V Всероссийского съезда онкологов «Высокие технологии в онкологии». Казань, 2000; с. 347–8.
5. Марьина Л.А., Чехонадский В.Н., Нечушкин М.И., Киселева М.В. Рак шейки и тела матки. М.: Медицина, 2008.
6. Van Limbergen. Научно-обоснованные рекомендации по проведению лучевой терапии при раке шейки матки. В кн.: Материалы Европейской школы онкологии. Семинар на Красной площади «Современные аспекты онкогинекологии». М., 2009; с. 11–27.
7. Lang S., Nulens A., Briot E. et al. Intercomparison of treatment concepts for MR image assisted brachytherapy of cervical carcinoma based on GEC–ESTRO recommendations. Radioth Oncol 2006;78(2):185–94.
8. Kavanagh B.D., Schefter T.E., Wu Q. et al. Clinical application of intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cervical cancer. Semin Radiat Oncol 2002;12:260–71.
9. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. Пятилетние результаты комбинированного и комплексного лечения рака шейки матки. В кн.: Материалы VI Всероссийского научного форума «Радиология 2005». М., 2005; с. 219–20.
10. Green J., Kirwan J., Tierney J. et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine. Cochrane Database Syst Rev 2005;3.
11. Eifel P., Winter K., Morris M. et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. J Clin Oncol 2004;22(5):872–80.
12. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B. et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N Engl J Med 1999; 340(15):1154–61.

## Рецидивы рака яичников: пролонгация бесплатинового интервала с использованием еженедельной схемы введения гикамтина (топотекан)

Е.Г. Новикова, И.А. Корнеева, Е.Ю. Московская

Отделение гинекологии ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России

Контакты: Ирина Александровна Корнеева andavakor@mail.ru

Проведена оценка эффективности и безопасности использования топотекана (гикамтин) у пациенток с рецидивами РЯ при внутривенном введении его в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии.

Предварительный анализ безопасности и токсичности данного режима введения топотекана продемонстрировал отсутствие влияния его на качество жизни, удобство введения, возможность использования в амбулаторных условиях. Топотекан достаточно хорошо зарекомендовал себя при использовании в качестве препарата 2-й и последующих линий терапии рецидивов РЯ для осуществления платиновой реиндукции.

**Ключевые слова:** диссеминированный рак яичников, безрецидивный интервал, бесплатиновый интервал, топотекан

### Recurrent ovarian cancer: prolongation of the platinum-free interval with the use of a weekly treatment regimen of hycamtin (topotecan)

E.G. Novikova, I.A. Korneyeva, E.Yu. Moskovskaya

Department of Gynecology, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute,  
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

The efficacy and safety of intravenous topotecan (hycamtin) given in a dose of 4 mg/m<sup>2</sup> on days of 1, 8, 15 of a 28-day cycle of its therapy were evaluated in patients with recurrent ovarian cancer (OC).

Preliminary analysis of the safety and toxicity of the topotecan regimen demonstrated no impact on quality of life, easiness-to-use, and possible outpatient use. Topotecan showed to be effective as second- and higher line therapy for recurrent OC to carry out a platinum reduction.

**Key words:** disseminated ovarian cancer, relapse-free interval, platinum-free interval, topotecan

#### Введение

Несмотря на длительный период изучения проблемы диссеминированных процессов в яичниках и очевидные достижения в лечении данной патологии, отмечаемые в последние 3 декады, по-прежнему невысокими остаются показатели общей выживаемости таких больных. В России рак яичников (РЯ) занимает 3-е ранговое место в структуре онкогинекологической заболеваемости и является ведущей причиной смерти, превосходя по численности другие гинекологические заболевания. Вследствие отсутствия эффективных скрининговых программ и асимптомности течения болезни на ранних стадиях у большинства (> 70%) пациенток выявляют распространенный процесс (табл. 1) [1].

Основная роль в лечении принадлежит применению комбинации хирургического и химиотерапевтического (ХТ) подходов. Накопленный опыт

свидетельствует о том, что выполнение первичного или промежуточного оперативного вмешательства в оптимальном и субоптимальном объемах (резидуальная опухоль размером < 1 см) обеспечивает достоверное улучшение показателей выживаемости. Использование комбинации таксанов и платиновых производных в 1-й линии ХТ привело к увеличению частоты ответа на лечение (по сравнению с таковым при применении схем САР — цисплатин, доксорубин, циклофосфан и СР — цисплатин, циклофосфан) и, в конечном итоге, к пролонгации как безрецидивной, так и общей выживаемости. Однако развитие рецидивов при данной патологии неизбежно. Несмотря на появление новых химиопрепаратов и схем, а также наличие существенных разногласий в отношении тактики лечения больных с рецидивами РЯ, следует констатировать достаточно скромные показатели эффективности по-

**Таблица 1.** Десятилетняя выживаемость больных с диссеминированными формами РЯ

Год	Число больных РЯ, %	
	местно-распространенный процесс	диссеминированный процесс
1980	7	0
1990	20	10
2008	30–40	15–20

следующей противорецидивной терапии — от 14 до 22 % [2]. При этом частота ответа на последующее лечение находится в прямой зависимости от длительности безрецидивного (treatment-free interval — TFI) и бесплатинового (platinum-free interval — PFI) интервалов.

При развитии рецидива опухоль чаще всего резистентна к использованным ранее цитостатикам, поэтому для достижения объективного ответа необходимо применение моноагентов или комбинаций с учетом различных механизмов действия, профилей токсичности полученного первичного и предполагаемого противорецидивного лечения. Последовательность в назначении того или иного режима ХТ может оказывать непосредственное влияние на эффективность, безопасность дальнейшего лечения и отдаленные результаты [3].

Большинство исследований новых препаратов и их комбинаций направлены на поиск схем, которые позволят пролонгировать ремиссию или стабилизацию процесса, снизить имеющуюся токсичность без ухудшения качества жизни больных.

Доказательством влияния длительности PFI явился мультивариантный анализ результатов лечения рецидивов у 92 пациенток, включенных в 5 исследований II фазы и ранее получавших платиновый режим терапии. Продemonстрировано, что ответ на лечение при TFI < 6 мес был достигнут в 10 %, при TFI от 6 до 12 мес — в 29 % и при TFI > 12 мес — в 84 % случаев [4].

Е. Pujade-Lauraine et al. [5], изучившие результаты терапии 583 больных с распространенными стадиями РЯ, установили, что независимыми предикторными факторами при терапии рецидивов являются длительность TFI и ответ на терапию 1-й линии или предыдущее лечение. Уровень ответа у пациенток со стабилизацией заболевания и TFI < 12 мес колебался от 24 до 35 %, а при TFI > 12 мес величина ответа составила 52–62 %.

Ретроспективный анализ данных 178 пациенток с рецидивами РЯ продемонстрировал высокие

(55–75 %) показатели ответа на лечение в тех случаях, когда PFI составлял от 12 до 17 мес, и низкие (33 %) — при длительности PFI < 12 мес [6].

В 1991 г. Marcman и Gore опубликовали результаты ответа, полученного при платиновой реиндукции у больных с рецидивами распространенного РЯ. Уровни ответа составили 27 и 17 % для группы пациенток с PFI < 12 мес, 33 и 27 % — при продолжительности PFI 12–24 мес и 59 и 57 % — в случае возврата к платиносодержащей терапии через 24 мес.

Таким образом, на основании накопленных данных в последние годы наметилась тенденция к изменению традиционной парадигмы лечения рецидива после проведения 1-й линии терапии. Если ранее всех больных подразделяли на 2 большие когорты (платиночувствительные — с рецидивом, развившимся в течение > 6 мес после проведения 1-й линии терапии, и платинорезистентные — с интервалом < 6 мес), то в настоящее время используют более детальную градацию. В зависимости от времени констатации рецидива выделяют платиночувствительные, потенциально (частично) платиночувствительные, платинорезистентные и рефрактерные формы заболевания (табл. 2).

**Таблица 2.** Классификация рецидивов в зависимости от срока их возникновения с момента окончания терапии препаратами платины

Показатель	Вид рецидива
Срок возникновения рецидива, мес:	
≥ 12	Платиночувствительный
6–12	Потенциально (частично) платиночувствительный
< 6	Платинорезистентный
Прогрессирование на фоне лечения 1-й линии	Платинорефрактерный

Для терапии платиночувствительного рецидива рекомендованы в настоящее время следующие схемы:

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

При лечении платинорезистентных форм руководствуются следующими принципами:

- 1) использование цитостатиков, активных в отношении резистентного заболевания;

- 2) монотерапия;
- 3) лечение до прогрессирования или неприемлемой токсичности;
- 4) применение препаратов с паллиативной целью для контроля симптомов болезни;
- 5) профиль токсичности используемого режима должен отличаться от такового предыдущих режимов.

Таким образом, основной задачей терапии резистентных форм заболевания является пролонгация PFI с целью последующей платиновой реиндукции (рис. 1).

Среди большого числа препаратов, применяющихся в качестве 2-й линии терапии резистентного РЯ, в настоящее время активно изучают:

- пегилированный липосомальный доксорубицин (12–26 %);
- пероральный этопозид (27 %);
- винорельбин (15–30 %);
- гемцитабин (13–22 %);
- доцетаксел (24–36 %);
- топотекан (12–19 %).

Следует отметить, что топотекан позиционируется не только как ингибитор топоизомеразы I, но и как препарат, дополнительно обладающий антиангиогенным свойством за счет ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток [7, 8]. В исследовании A.N. Gordon et al. [9] частота достижения объективного ответа на терапию составила 17 % (в 4,7 % случаев полный и в 12,3 % — частичный ответы) для всех 235 пациенток при медиане без прогрессирования 17 мес и общей выживаемости 56,7 мес. Для группы платиночувствитель-

ного РЯ эти показатели были 9 и 19,8 % соответственно при длительности времени до прогрессирования 23,3 мес и общей выживаемости 71,1 мес. У платинорезистентной когорты пациенток стабилизация заболевания была достигнута в 42,7 % случаев, полный и частичный ответы зарегистрированы в 6,5 % наблюдений. Длительность времени до прогрессирования составила 13,6 мес, общая выживаемость — 41,3 мес. В том же исследовании была отмечена значительная гематологическая токсичность: возникновение нейтропении III–IV степени зафиксировано у 77 %, лейкопении III–IV степени — у 50 %, тромбоцитопении и анемии III–IV степени — у 34 и 28 % больных соответственно. При расчете фармакоэкономической целесообразности применения схемы установлено, что значительные затраты во время проведения лечения были связаны с поддерживающей терапией, которая включала использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, эритропоэтина, переливание эритроцитарной и тромбоцитарной, свежемороженой плазмы. Конвенциональный режим применения топотекана отличается выраженной гематологической токсичностью. На экспериментальных моделях опухоли толстой кишки в преклинических исследованиях показано, что фармакокинетика классического и еженедельного режимов была равноценной, а эффективность — дозозависимой [10]. Предпосылками к изучению использования топотекана в еженедельном режиме послужили данные о том, что уровни внутриклеточной топоизомеразы I после воздействия топотекана возвращались к исходным показателям через 7 дней [11]. Следовательно, необходимо продолжение исследований по определению наиболее эффективных альтернативных режимов для различных цитостатиков в целях снижения токсичности без потери качества лечения.

Опубликованные в 2007 г. T. Safra et al. [3] результаты лечения 63 пациенток по еженедельной схеме терапии вызвали большой интерес в связи с уменьшением почти в 10 раз гематологической токсичности (случаи развития нейтропении III–IV степени составили 7,9 %, тромбоцитопении III степени — 4,8 %, IV степени — не зафиксировано) при общем ответе на лечение 23,8 % (включены платинорезистентные и платиночувствительные формы), медиане времени до прогрессирования 6,2 мес и медиане общей выживаемости 22,3 мес. Применение новых схем в лечении рецидивирующего РЯ позволит удлинить PFI с последующей возможностью осуществления платиновой реиндукции, снизить частоту проявления кумулятивной нефро- и нейротоксичности после терапии платиновыми производными, повысить эффективность платиносодержа-

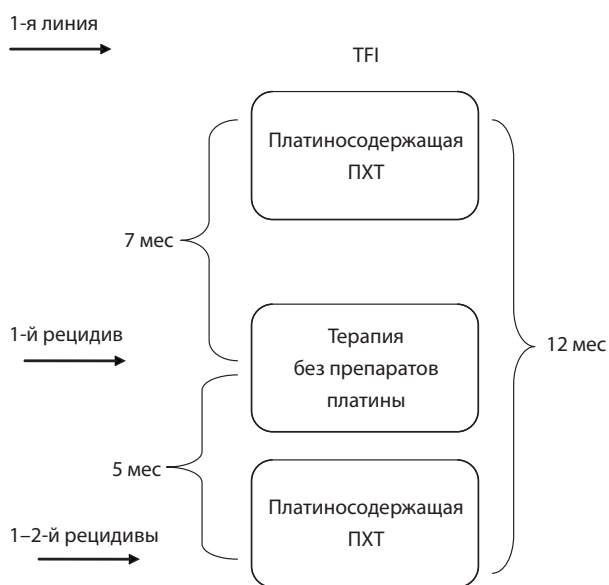


Рис. 1. Схема пролонгации PFI с целью последующей платиновой реиндукции (ПХТ — поли-ХТ)

щей терапии в последующих периодах лечения этого хронического заболевания.

В рамках изучения подходов к первичному и противорецидивному комбинированному лечению больных с диссеминированными формами РЯ возникла необходимость детального исследования цитостатических режимов с оценкой их эффективности, токсичности и толерантности.

**Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности использования топотекана (гикамтин) при внутривенном введении его в дозе 4 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8 и 15-й дни 28-дневного цикла терапии.

### Материалы и методы

В исследование, проводящееся в отделении гинекологии МНИОИ им. П.А. Герцена, включены 46 больных с рецидивами РЯ, из них у 41 пациентки выполнена оценка эффективности и безопасности применяемой схемы лечения, а у 4 больных, не завершивших полный объем терапии, определена только токсичность проведенных курсов (рис. 2).

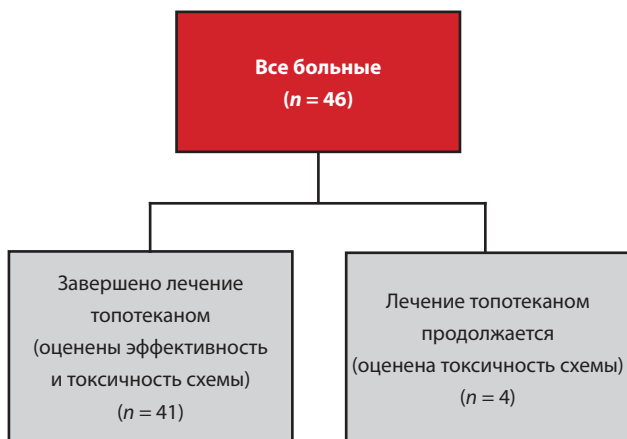


Рис. 2. Дизайн исследования

В 68,2% случаев имел место серозный гистотип опухоли, в 6,8% — эндометриоидная аденокарцинома, в 2,27% — смешанные опухоли (серозные с элементами светлоклеточных).

В качестве 2-й линии терапии исследуемый препарат был использован у 52,7%, 3-й и 4-й — у 28,2 и 13% больных соответственно. У 2 (4,3%) пациенток топотекан применяли как 5-ю и 8-ю линии лечения. Таким образом, более чем у половины больных перед использованием гикамтина было проведено > 2 линий терапии. Платинорезистентные формы обнаружены в 57,7%, платиночувствительные — в 42,18% наблюдений (рис. 3).

Распределение больных по уровню опухолевого маркера СА-125 перед началом проведения терапии топотеканом отражено на рис. 4.

С учетом полученных данных у 77,6% больных,

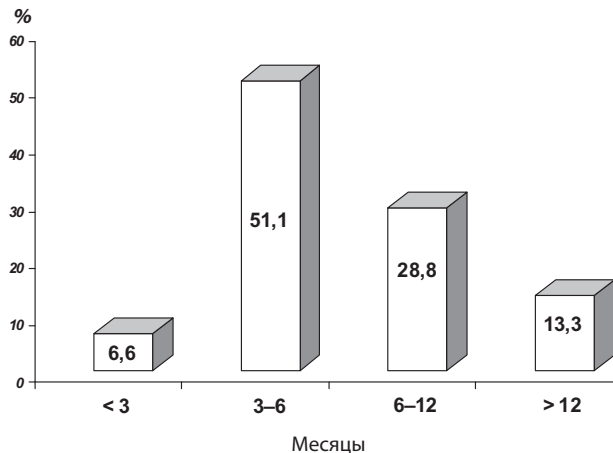


Рис. 3. Длительность TFI после окончания первичного лечения

включенных в исследование, уровень маркера до начала терапии топотеканом превышал 35 Ед/мл, из них у 8,7% (4 из 46) выявлены маркерные рецидивы с уровнем маркера от 71 до 140 Ед/мл. Таким образом, в остальных случаях лечение было начато по поводу клинически верифицированных процессов, причем у 63% (29 из 46) пациенток уровень маркера был < 70 Ед/мл. Полученные результаты еще раз свидетельствуют о необходимости проведения строгого маркерного мониторинга для раннего начала противорецидивного лечения, когда отсутствуют признаки наличия распространенного опухолевого процесса, опухолевой интоксикации и возрастает вероятность получения более высокого ответа на терапию у этих пациенток.

Медиана длительности TFI перед включением больных в исследование составила для платинорезистентной группы (первый TFI < 6 мес) 4 мес, для потенциально платиночувствительной когор-

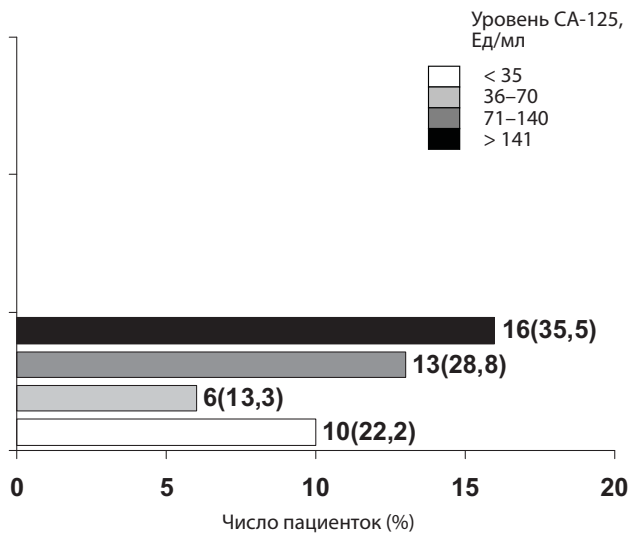


Рис. 4. Распределение пациенток по уровню СА-125 перед применением топотекана (гикамтин)

Таблица 3. Эффективность изучаемого режима

Показатель	Число больных			
	общее (n = 41)	платинорезистентные, TFI < 6 мес (n = 26)	потенциально платиночувствительные, TFI 6–12 мес (n = 9)	платиночувствительные, TFI > 12 мес (n = 6)
Ответ, n (%):				
общий	11 (26,8)	5 (19,2)	4 (44,5)	3 (50)
полный	6 (14,6)	—	3 (33,3)	3 (50)
частичный	4 (9,7)	4 (15,3)	1 (11,1)	—
Стабилизация заболевания, n (%)	3 (7,3)	1 (3,8)	1 (11,1)	—
Прогрессирование заболевания, n (%)	28 (68,3)	21 (80,7)	4 (44,4)	3 (50)
Длительность ответа, нед	39,3	17	33	67,8

ты (6–12 мес) — 7 мес, для платиночувствительной группы (> 12 мес) — 33 мес.

### Результаты

В 41 случае оцененным больным (пациентки, у которых было завершено лечение топотеканом) проведено 173 (медиана — 4) курса терапии.

Общий ответ (сумма полного и частичного ответов) был достигнут в 26,8% (11 из 41) случаев для всей исследуемой группы больных, в то время как для платинорезистентных пациенток — в 19,2% (5 из 26), для потенциально платиночувствительных (6–12 мес) — в 44,5% (4 из 9), для чувствительных (> 12 мес) — в 50% (3 из 6) наблюдений. Распределение больных по уровням ответа на проведенное лечение представлено в табл. 3.

При анализе длительности времени до прогрессирования установлено, что в группах платинорезистентного и потенциально платиночувствительного РЯ показатели средних значений различались в 1,9 раза и составили 17 и 33 нед соответственно, в то время как для группы больных с первым TFI > 12 мес этот параметр был равен 67,8 нед. Полученные данные в очередной раз подтверждают тот факт, что на прогноз заболевания, а также на эффективность последующих линий терапии существенное влияние оказывает продолжительность первого TFI.

В отличие от классической 5-дневной схемы использования топотекана еженедельная схема отличается удовлетворительной толерантностью, отсутствием кумулятивной токсичности. Нейтропения III–IV степени обнаружена у 3 (7,3%), тромбоцитопения III–IV степени — у 2 (4,8%) пациенток. Случаев возникновения клинически значимой негематологической токсичности не зафиксировано (рис. 5, табл. 4).

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

При анализе кумулятивной выживаемости с момента начала проведения первичного комбинированного лечения (рис. 6) медиана составила 57 мес, что свидетельствует об адекватности применения данной тактики в отношении достаточно тяжелого контингента больных.

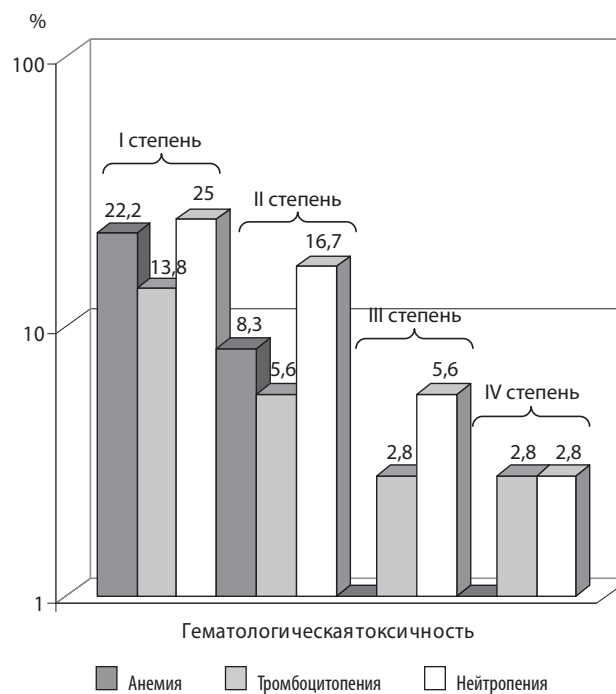


Рис. 5. Гематологическая токсичность еженедельного режима топотекана

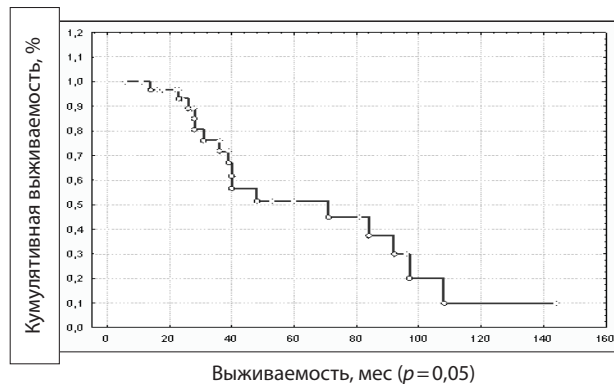
**Таблица 4.** Негематологическая токсичность (%) еженедельного режима топотекана

Показатель	Степень токсичности			
	I	II	III	IV
Тошнота/рвота	19,4	5	—	—
Диарея	8,3	—	—	—
Стоматит	5,6	—	—	—
Слабость	13,8	5,6	—	—
Почечная токсичность	—	2,8	—	—
Печеночная токсичность	2,8	—	—	—

При проведении настоящего исследования выявлены следующие преимущества еженедельного режима введения топотекана:

удлинение PFI для последующей платиновой реиндукции;

- равноценная эффективность еженедельной и классической схем;
- увеличение общей выживаемости;
- минимизация проявлений токсичности, связанных с терапией;
- отсутствие необходимости в применении дорогостоящей сопроводительной терапии;
- возможность амбулаторного проведения терапии;
- сохранение качества жизни.



**Рис. 6.** Характеристика кумулятивной выживаемости с момента начала первичного комбинированного лечения (медиана)

### Заключение

В настоящее время диссеминированный РЯ относят к категории хронических заболеваний, при лечении которых один вид терапии дополняет другой. При наличии рецидивирующих процессов требуется периодическая замена схем лечения. Выбор цитостатиков достаточно широк, однако в каждом конкретном случае тактика основывается на сочетании множества прогностических и предикторных факторов с учетом возможных проявлений токсичности после проведенного лечения и профиля предполагаемой терапии. Топотекан (гикамтин) достаточно хорошо зарекомендовал себя при использовании в качестве препарата 2-й и последующих линий терапии рецидивов РЯ для осуществления платиновой реиндукции.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2010; с. 130–1.
2. Hennessy B.T., Coleman R.L., Markman M. Ovarian cancer. Lancet 2009;374:1371–82.
3. Safra T., Menczer J., Bernstein R., Shpigel S. Efficacy and toxicity of weekly topotecan in recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. Gynecol Oncol 2007;105:205–10.
4. Ozols R.F., Rubin S.C., Thomas G. Epithelial ovarian cancer. In: Principles and practice of gynecologic oncology. Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. eds. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; p. 919–22.
5. Pujade-Lauraine E., Paraiso D., Cure H. Predicting the effectiveness of chemotherapy (CX) in patients with recurrent ovarian

6. Marcman M., Marcman J., Webster K. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol 2004;22:3120–5.
7. Hertzberg R.P., Caranfa M.J., Hecht S.M. On mechanism of topoisomerase I inhibition by camptotecine: evidence for binding to an enzyme-DNA complex. Biochemistry 1989;28:4629–38.
8. Clements M.K., Jones C.B., Cumming M., Daoud S.S. Antiangiogenic potential of camptotecine and topotecan. Cancer Chemother Pharmacol 1999;44:411–6.
9. Gordon A.N., Fleagle J.T., Guthrie D. et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol 2001;19:3312–22.
10. Marcman M., Hall J. Phase II trial of

11. Bence A., Mattingly C. Evaluation of topotecan cytotoxicity and topoisomerase I levels in non-small cell lung cancer cells. Proc Am Assoc Cancer Res 2002;43:247; abstr 1227.
12. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106–30.
13. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol 2002;20:1248–59.
14. Blackledge G., Lawton F., Redman C., Kelly K. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. Br J Cancer 1989;59:1989.



# Информация для авторов

## Уважаемые коллеги!

**При оформлении статей, направляемых в журнал «Опухоли женской репродуктивной системы», следует руководствоваться следующими правилами.**

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

**Структура оригинальной статьи:** введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал.

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0—10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом.

• Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

• Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20—25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

**Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.**

**Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте на адрес редакции: redactor@abvpress.ru с обязательным указанием названия журнала.**



# HER2-положительный рак молочной железы? ГЕРЦЕПТИН.

Герцептин снижает  
риск смерти на 34%\*

\* Smith I. et al. Lancet 2007; 369:29-36. 2-year follow-up trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial.

## Показания

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых).

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии.

Распространенная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в комбинации с капецитабином или внутривенным введением 5-фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата.

*С осторожностью применять при:*

Ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваниях легких или метастазах в легкие, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом.

## Побочное действие

*Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникли у ≥10% пациентов:*

со стороны организма в целом: боли в животе, слабость, боли в грудной клетке, озноб, лихорадка, головные боли, боли;  
со стороны системы пищеварения: диарея, тошнота, рвота;  
со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия;  
со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь.

Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению.  
РУ ПН№015932/01, ПН№012038/01



ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн – Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: + 7 (495) 229-29-99  
Факс: + 7 (495) 229-79-99  
www.roche.ru

