

ОГЛАВЛЕНИЕ

# ЖЕНСКОЙ

репродуктивной системы

2 '11

Терапия молекулярно-направленного действия в лечении рака молочной железы: реалии и перспективы

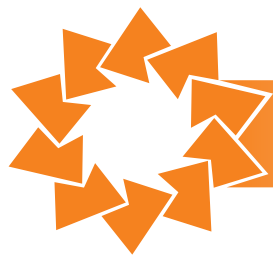
Новые подходы в терапии Her-2-позитивного рака молочной железы

Реконструктивная хирургия при раке молочной железы: роль и место в лечебной тактике

Новые технологии в диагностике рака гениталий

Принципы хирургического лечения рецидивов сарком матки

# Промисан®



- Восстанавливает чувствительность резистентных опухолей к лекарственным препаратам
- Тормозит деление опухолевых клеток и активирует их гибель
- Останавливает опухолевый неоангиогенез
- Нетоксичный, безопасен при длительном применении

[www.promisan.ru](http://www.promisan.ru)  
[www.ilmixgroup.ru](http://www.ilmixgroup.ru)



Телефон горячей линии: **8-800-555-8-800** Звонки по России бесплатно

**ilmix**  
group

**ЗАО «ИльмиксГрупп»**  
121059, Москва, ул. Брянская, д. 5  
Тел. +7 (495) 721-20-58

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

2'11

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ОПУХОЛИ

## ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

### МАММОЛОГИЯ | ГИНЕКОЛОГИЯ

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

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

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

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

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

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ | EXECUTIVE EDITOR

д.м.н. А.Д. Зикиряходжаев  
MD, DMSci A.D. 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. Гладиллина (Москва)  
MD, DMSci, Prof. I.A. Gladilina (Moscow)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

д.м.н., проф. С.А. 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. Талжибаева (Узбекистан)  
MD, DMSci, Prof. Yu. Tazhibayeva (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. Ключковкин, +7 (499) 929-96-19,  
gm@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий  
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)  
ПИИ № 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.  
№2. 1—96  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2011  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» — 42166  
Отпечатано в типографии  
ООО «Графика»

Тираж 3000 экз.

**МАММОЛОГИЯ**

**Актуальная тема**

*С.М. Портной*

Новости предоперационной химиотерапии рака молочной железы: по материалам 33-го ежегодного симпозиума по раку молочной железы (8–12 декабря 2010 г., Сан-Антонио, США)..... 4

**Диагностика опухолей молочной железы**

*Е.А. Сухарева, Л.А. Пономарева*

Анализ эффективности диспансерного наблюдения за пациентками с дисгормональной дисплазией молочной железы..... 10

*Н.В. Понедельникова, Г.П. Корженкова, В.П. Летягин, А.В. Петровский, Я.В. Вишневецкая, Е.Ю. Кузьмичева*

Возможности чрескожных методов биопсии в верификации микрокальцинатов молочной железы на дооперационном этапе ..... 16

**Лечение опухолей молочной железы**

*Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова*

Органосохраняющие операции при раке молочной железы..... 22

*Д.Р. Насхлеташвили, А.Х. Бекяшев, В.А. Алешин, Д.М. Белов, Е.А. Москвина, Е.Г. Чмутин*

Комбинированная химиотерапия в лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга и плохим прогнозом ..... 28

**Лекция**

*В.И. Борисов*

Адьювантная гормонотерапия у больных локализованным раком молочной железы в постменопаузе: надежда и реальность..... 30

**Новые технологии**

*Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, А.Э. Лисукин, О.М. Семилеткин*

Динамика экскреции 6-сульфатоксимелатонина у больных раком молочной железы после различных видов неoadьювантной химиотерапии ..... 37

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

*В.П. Летягин*

Настоящее и будущее анти-HER-2-терапии рака молочной железы..... 41

**ГИНЕКОЛОГИЯ**

**Проблема**

*Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов, О.А. Заспа, Ю.Г. Паяниди*

Анализ клинико-морфологических параметров у больных с меланомой вульвы..... 45

**Диагностика опухолей репродуктивной системы**

*З.Н. Шавладзе, Т.П. Березовская, А.А. Прошин, Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян*

Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивов рака шейки матки..... 49

*В.Е. Шевченко, Н.Е. Арноцкая, Д.Е. Макаров, Н.Р. Погосян, К.И. Жордания*

Протеомика в диагностике рака яичников..... 56

*А.В. Сорокина, В.Е. Радзинский, Е.А. Мустафина, В.В. Баринов, Л.И. Бокина,*

*Г.П. Арапиди, Р.Х. Зиганишин*

Масс-спектрометрия — новый подход в диагностике аденомиоза и рака тела матки ..... 65

**Лечение опухолей репродуктивной системы**

*И.В. Матросова, И.А. Файнштейн, И.В. Поддубная, М.И. Нечушкин,*

*Н.И. Лазарева, Н.В. Левицкая, В.В. Кузнецов*

Результаты хирургического лечения больных с локальными рецидивами сарком матки..... 73

*Т.М. Кочоян, Д.В. Комов, Р.А. Керимов, С.Ю. Слетина, А.В. Логачев*

Видеохирургия в лечении раннего рака тела матки..... 77

*А.В. Жаров, Г.Р. Кравченко, Л.Ф. Чернова, Т.Н. Губайдуллина*

Результаты комплексного лечения больных с распространенными формами рака яичников с включением в схему терапии препарата промисан..... 83

**Нам пишут из СНГ**

*Д.А. Алиев, И.Г. Исаев, К.С. Акперов, Э.Г. Гулиев*

Брахитерапия с высокой мощностью дозы в лечении рака шейки матки..... 89

**MAMMOLOGY**

**Topical issue**

*S.M. Portnoy*

**News on preoperative chemotherapy for breast cancer: according to the proceedings of the 33rd Annual Breast Cancer Symposium (December 8–12, 2010, San-Antonio, USA) ..... 4**

**Diagnosis of breast tumors**

*E.A. Sukhareva, L.A. Ponomareva*

**Analysis of the efficiency of a follow-up of patients with dyshormonal breast dysplasia ..... 10**

*N.V. Ponedelnikova, G.P. Korzhenkova, V.P. Letyagin, A.V. Petrovsky, Ya.V. Vishnevskaya, E.Yu. Kuzmicheva*

**Capabilities of percutaneous biopsy methods to preoperatively verify breast microcalcifies ..... 16**

**Treatment of breast tumors**

*D.D. Pak, E.A. Rasskazova*

**Organ-preserving surgery for breast cancer ..... 22**

*D.R. Naskhletashvili, A.Kh. Bekyashev, V.A. Aleshin, D.M. Belov, E.A. Moskvina, E.G. Chmutin*

**Combination chemotherapy in the treatment of breast cancer patients with metastatic brain involvement and a poor prognosis ..... 28**

**Lecture**

*V.I. Borisov*

**Adjuvant hormone therapy in postmenopausal patients with locally advanced breast cancer: hope and reality ..... 30**

**New technologies**

*Yu.S. Sidorenko, O.I. Kit, A.E. Lisutin, O.M. Semiletkin*

**Time course of changes in 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with breast cancer after various neoadjuvant chemotherapy options ..... 37**

**PHARMACOTHERAPY**

*V.P. Letyagin*

**Present and future of breast cancer anti-Her-2-therapy ..... 41**

**GYNECOLOGY**

**Problem**

*E.V. Korzhevskaya, V.V. Kuznetsov, O.A. Zaspas, Yu. G. Payanidi*

**Analysis of clinical and morphological parameters in patients with vulvar melanoma ..... 45**

**Diagnosis of reproductive system tumors**

*Z.N. Shavladze, T.P. Berezovskaya, A.A. Proshin, L.I. Krikunova, L.S. Mkrtchyan*

**Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent cancer of the cervix uteri ..... 49**

*V.E. Shevchenko, N.E. Arnotskaya, D.E. Makarov, N.R. Pogosyan, K.I. Zhordania*

**Proteomics in the diagnosis of ovarian cancer ..... 56**

*A.V. Sorokina, V.E. Radzinsky, E.A. Mustafina, V.V. Barinov, L.I. Bokina,*

*G.P. Arapidi3, R.Kh. Ziganshin*

**Mass spectrometry is a new approach to diagnosing adenomyosis and cancer of the corpus uteri ..... 65**

**Treatment of reproductive system tumors**

*I.V. Matrosova, I.A. Fainshtein, I.V. Poddubnaya, M.I. Nechushkin,*

*N.I. Lazareva, N.V. Levitskaya, V.V. Kuznetsov*

**Results of surgical treatment in patients with local recurrences of uterine sarcomas ..... 73**

*T.M. Kochoyan, D.V. Komov, R.A. Kerimov, S.Yu. Sletina, A.V. Logachev*

**Video-assisted surgery in the treatment of early corpus uteri cancer ..... 77**

*A.V. Zharov, G.R. Kravchenko, L.F. Chernova, T.N. Gubaidullina*

**Results of multimodality treatment with promisan incorporated into its regimen for patients with disseminated ovarian cancer ..... 83**

**Letters from CIS**

*D.A. Aliyev, I.G. Isayev, K.S. Akperov, E.G. Guliyev*

**High-dose rate brachytherapy in the treatment of cancer of the cervix uteri ..... 89**

## Новости предоперационной химиотерапии рака молочной железы: по материалам 33-го ежегодного симпозиума по раку молочной железы (8–12 декабря 2010 г., Сан-Антонио, США)

**С.М. Портной**

РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

**Контакты:** Сергей Михайлович Портной [sportnoj@yahoo.com](mailto:sportnoj@yahoo.com)

*Эффективная предоперационная системная терапия является ключевым этапом лечения местно-распространенного рака молочной железы. Результаты исследований последних лет, продемонстрированные на симпозиуме, дают представление о новых возможностях химиотерапии. Наиболее интересные и полезные с практической точки зрения результаты получены при лечении Her-2-позитивных опухолей.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, предоперационная химиотерапия

---

### News on preoperative chemotherapy for breast cancer: according to the proceedings of the 33rd Annual Breast Cancer Symposium (December 8–12, 2010, San-Antonio, USA)

**S.M. Portnoj**

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

*Effective preoperative systemic therapy is a key stage of treatment for locally advanced breast cancer. The results of recent studies, presented at the symposium, give an insight into new possibilities of chemotherapy. The results that are most interesting and practically useful have been obtained when treating Her-2-positive tumors.*

**Key words:** breast cancer, preoperative systemic therapy

Эффективная предоперационная системная терапия является ключевым этапом лечения местно-распространенного (МР) рака молочной железы (РМЖ). Она позволяет выполнить радикальную операцию и дает шанс на излечение. Неэффективность терапии означает инкурабельность болезни в целом. Так, по нашим данным, появление отдаленных метастазов зависело от клинической эффективности предоперационной химиотерапии (ХТ). В первые 2 года после операции отдаленные метастазы возникли только у 4% больных, лечение которых сопровождалось эффектом, у 38% пациентов со стабилизацией и у всех больных, имевших местное прогрессирование опухоли.

#### **Предоперационная ХТ при Her-2-негативном РМЖ**

Рандомизированное сравнение 4 и 6 курсов  $FE_{100}C$  представлено N. Ramirez-Torres et al. [1]. В исследование включены 96 больных, по 48 в каждой из групп. Под схемой  $FE_{100}C$  подразумевалось введение 1 раз в 3 нед 5-фторурацила в дозе

500 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицина — 100 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфана — 500 мг/м<sup>2</sup>. При 6-кратном введении препаратов по сравнению с 4-кратным статистически значимо чаще наблюдались клинический — КЭ (87,5 и 62,5% соответственно) и полный морфологический — ПМЭ (20,8 и 12,5%) эффекты.

Выбору оптимального режима с сочетанием антрациклинсодержащей схемы с таксанами посвящено исследование В.Е. Vriens et al. [2]. Сравнивали схемы 4АС + 4Т против 6ТАС. Больные РМЖ ( $n=201$ , N+ и/или Т3, или Т4, или Т2 с опухолью диаметром > 3 см, 77% Her-2-) были рандомизированы на проведение предоперационной ХТ по схеме АС (доксорубицин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфан — 600 мг/м<sup>2</sup>, 4 курса 1 раз в 3 нед) с последующим назначением 4 курсов ХТ доцетакселом по 100 мг/м<sup>2</sup>, либо по схеме ТАС (6 курсов лечения доцетакселом по 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицином в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфаном — 500 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед). ПМЭ в молочной железе был достигнут у 28% пациентов, получавших лечение по схеме 4АС + 4Т, и у

19% больных, у которых применяли схему ТАС (различия статистически значимы). ПМЭ в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ) среди пациенток с N+ был зафиксирован в 33 и 23% случаев соответственно.

У больных МРРМЖ (за исключением T4d,  $n=512$ ) оценивали целесообразность включения капецитабина в схему предоперационной ХТ. Лечение проводили эпирубицином и доцетакселом (ЕТ, по 75 мг/м<sup>2</sup> каждого препарата с интервалом 21 день, на 2-й день вводили пэгфилграстим по 6 мг). Также дополнительно применяли капецитабин по 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день. У пациенток с тройным негативным РМЖ ( $n=48$ ) ПМЭ наблюдался в 47,5% случаев при проведении лечения по схеме ЕТ + капецитабин и в 31,2% — при ХТ по схеме ЕТ (различия статистически незначимы). В общей популяции больных ПМЭ был достигнут в 24,3% наблюдений при включении капецитабина в схему ХТ и в 16% — без использования капецитабина ( $p=0,02$ ) [3].

В ряде исследований была изучена активность сочетания ХТ с бевацизумабом — антителом, выработанным к рецептору фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR). М. Venturini et al. [4] сообщают о 56 больных Her-2<sup>+</sup> РМЖ III стадии, получавших предоперационную ХТ по схеме FE<sub>90</sub>C (4 курса) + 12 еженедельных введений паклитаксела по 80 мг/м<sup>2</sup> в сочетании с бевацизумабом (6 введений с 2-недельным интервалом по 10 мг/кг). КЭ был получен в 79% наблюдений (RECIST), полный эффект — в 21%, частичный — в 57%. ПМЭ отмечен у 12 (23%) из 53 оперированных пациенток, в том числе при Her-2<sup>+</sup> раке с отрицательными рецепторами эстрогена (РЭ<sup>-</sup>) и прогестерона (РП<sup>-</sup>) — в 47%, с положительными — РЭ<sup>+</sup> и/или РП<sup>+</sup> — в 13% случаев.

32 больным МРРМЖ проводили предоперационную ХТ, включавшую последовательно: липосомальный доксорубин в дозе 25 мг/м<sup>2</sup> (3 курса каждые 2 нед), затем паклитаксел — 175 мг/м<sup>2</sup> (3 курса каждые 2 нед), далее циклофосфан в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> (3 курса каждые 2 нед). Бевацизумаб вводили совместно с каждым из химиопрепаратов по 10 мг/кг с 2-недельным интервалом (всего 9 введений). ПМЭ был достигнут у 9 пациенток, в том числе у 1 из 15 больных с РЭ<sup>+</sup>- и/или РП<sup>+</sup>-новообразованием и у 8 из 17 — с РЭ-РП-опухолью [5].

Крупное рандомизированное исследование по разработке схемы предоперационной ХТ GeparQuinto (Германия) состоит из 2 частей: для больных с Her-2<sup>-</sup> и пациенток с Her-2<sup>+</sup>-опухольями. В первой части сравнивали ХТ в сочетании с бевацизумабом или без него. В исследование были включены 1889 больных Her-2<sup>-</sup> РМЖ II–III стадий.

На I этапе пациенткам назначали лечение по схеме ЕС (эпирубицин в дозе 90 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфан — 600 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед) ± бевацизумаб — по 15 мг/кг 1 раз в 3 нед. После проведения 4 курсов проводили оценку эффекта, после чего больные, нечувствительные к данной ХТ, были переведены на другой режим лечения. Пациентки с КЭ продолжали получать ХТ доцетакселом по 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, бевацизумаб вводили в прежнем режиме тем больным, которые были рандомизированы на его применение. После проведения 4 курсов терапии выполняли операцию и оценивали морфологический эффект. Под ПМЭ понимали отсутствие инвазивной и неинвазивной опухолей как в молочной железе, так и в ЛУ. В 24 и 17% случаев больные были нечувствительны к ХТ 1-й линии по схемам ЕС и ЕС + бевацизумаб соответственно. ПМЭ был получен в 15 и 17,5% наблюдений соответственно, относительная вероятность достижения ПМЭ при использовании бевацизумаба составила 1,21 (все различия статистически незначимы). У больных с РЭ-РП-опухольями относительная вероятность получения ПМЭ равнялась 1,42, у пациенток с РЭ<sup>+</sup> и/или РП<sup>+</sup>-опухольями — 1,05, при T1–3 и N0–2 — 1,17, при T4 или N3 — 1,7. Считается, что позитивный эффект от применения бевацизумаба может быть достигнут только в группе с РЭ-РП-Her-2<sup>-</sup>-опухольями [6].

### Предоперационная ХТ при Her-2-позитивном РМЖ

Вторая часть исследования Geparquinto [7] посвящена разработке схемы предоперационной ХТ для больных РМЖ II–III стадий с Her-2<sup>+</sup>-опухольями ( $n=597$ ). ХТ включала 4 курса ЕС и 4 курса терапии доцетакселом по 100 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед. Также дополнительно применяли трастузумаб (8→6 мг/кг 1 раз в 3 нед) или лапатиниб в дозе 1000–1250 мг/день. КЭ не был описан, ПМЭ наблюдался в 31,3% случаев при сочетании ХТ с трастузумабом и в 21,7% (см. таблицу) — при сочетании с лапатинибом ( $p < 0,05$ ). Среди проявлений токсичности, по оценке первых 60 больных, зарегистрированы нейтропения III–IV степени (82% наблюдений) и диарея III–IV степени (6,9%).

В исследовании NeoALTTO [8] принимали участие 99 исследовательских центров, в том числе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В исследование были включены 455 больных Her-2<sup>+</sup> МРРМЖ, выбор таргетной терапии осуществляли методом рандомизации: лапатиниб в дозе 1500 мг/сут ( $n=154$ ) или трастузумаб (4→2 мг/кг 1 раз в неделю,  $n=149$ ), или сочетание лапатиниба (1000 мг/сут) с трастузумабом ( $n=152$ ). В течение 6 нед больные получали только таргетную терапию, затем на протяжении 12 нед к ней добавляли ХТ паклитакселом (80 мг/м<sup>2</sup> еженедельно). После операции пациенткам были

Эффективность предоперационной ХТ Her-2<sup>+</sup> РМЖ

Исследование	Схема предоперационной ХТ	КЭ, %	ПМЭ, %
GeparQuinto [7] (n = 597)	4ЕС + доцетаксел (4 курса) + трастузумаб	—	31,3*
	4ЕС + доцетаксел (4 курса) + лапатиниб	—	21,7*
NeoALTTO [8] (n = 455)	Еженедельно паклитаксел + трастузумаб	70,5	29,5***
	Еженедельно паклитаксел + лапатиниб	74	24,7***
NeoSphere [9] (n = 417)	Доцетаксел + трастузумаб	80	21,5* 29**
	Доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб	88	39,3* 45,8**
	Трастузумаб + пертузумаб	68	11,2* 17,8**
	Доцетаксел + пертузумаб	71	17,7* 24**
T.A. Al-Tweigeri et al. [10] (n = 31)	4FE100C → цисплатин (4 курса) + доцетаксел + трастузумаб (8 курсов)	—	58*
TECHNO [11] (n = 217)	4ЕС → паклитаксел (4 курса) + трастузумаб (4 курса)	—	39*

**Примечание.** \*Отсутствие проявлений болезни (в том числе микроскопических) в молочной железе и ЛУ; \*\*отсутствие проявлений болезни (в том числе микроскопических) в молочной железе без учета состояния ЛУ; \*\*\*отсутствие инвазивного рака в молочной железе наряду с возможным наличием внутрипротокового компонента без учета состояния ЛУ.

назначены 3 курса адъювантной ХТ по схеме FEC и продолжено проведение той же таргетной терапии на протяжении 34 нед. КЭ в группах сравнения был примерно одинаковым (см. таблицу), зафиксирована статистически значимо более высокая частота достижения ПМЭ в группе сочетания трастузумаба с лапатинибом; различия между частотой получения ПМЭ в группах с лапатинибом и трастузумабом были статистически незначимыми. Побочные эффекты III–IV степени включали развитие диареи в группах больных, получавших лапатиниб (23% случаев), трастузумаб (2%) и комбинацию лапатиниба и трастузумаба (21%), гепатотоксичность (13, 1 и 9% наблюдений соответственно), нейтропению (16, 3 и 9%), кожную патологию (7, 3 и 7%).

Международное многоцентровое рандомизированное исследование NeoSphere [9] проходило с участием российских центров, в частности НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Ленинградского областного онкологического диспансера. У больных

РМЖ II–III стадий с Her-2<sup>+</sup>-опухолями изучали эффективность использования предоперационной ХТ доцетакселом в сочетании с таргетными препаратами трастузумабом и пертузумабом. Последний, так же как и трастузумаб, является антителом к Her-2, но связывается с другим участком этой рецепторной молекулы, подавляя процесс димеризации Her-2 с другими рецепторами семейства — пусковой механизм активации сигнального пути. В 417 случаях пациентки получали по 4 курса предоперационной терапии по одной из 4 схем: 1) доцетаксел + трастузумаб (n = 107); 2) доцетаксел + трастузумаб + пертузумаб (n = 107); 3) трастузумаб + пертузумаб (n = 107); 4) доцетаксел + пертузумаб (n = 96). Препараты вводили внутривенно каждые 3 нед: пертузумаб — нагрузочная доза 840 мг, поддерживающая — 420 мг; трастузумаб — 8 и 4 мг/кг соответственно; доцетаксел — 75 мг/м<sup>2</sup>, при хорошей переносимости дозу увеличивали до 100 мг/м<sup>2</sup>. После операции больные получали адъювантную ХТ и трастузумаб. Применение доцетаксела в сочетании с трастузумабом и пертузумабом (2-я группа) сопровождалось максимальной частотой достижения ПМЭ, различия были статистически значимыми (см. таблицу), причем у пациенток с РЭ-РП-опухолями частота получения ПМЭ достигала 63,2%. Нейтропения III–IV степени зарегистрирована у 57, 44,9, 0,9 и 55,3% больных 1, 2, 3 и 4-й групп соответственно, сердечная недостаточность — у 0, 0, 1 и 0 пациенток, бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка — у 1, 3, 0 и 1 больной соответственно [9].

T.A. Al-Tweigeri et al. [10] сообщают о результатах лечения больных МРРМЖ с Her-2<sup>+</sup>-опухолями (n = 31), которым проводили ХТ по схеме FE<sub>100</sub>C (4 курса) с последующим переходом на ХТ цисплатином и доцетакселом — по 75 мг/м<sup>2</sup> каждого препарата с интервалом 3 нед. ХТ осуществляли на фоне лечения трастузумабом 1 раз в 3 нед (всего 8 введений) одновременно с использованием химиопрепаратов. ПМЭ был получен в 58% наблюдений.

В исследовании TECHNO (Taxol Epirubicin Cyclophosphamide Herceptin NeOadjuvant) при РМЖ II–III стадий (n = 217) проанализирована эффективность проведения ХТ по схеме ЕС (90/600 мг/м<sup>2</sup>, 4 курса с интервалом 3 нед) и паклитакселом (175 мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с трастузумабом (8–6 мг/кг 1 раз в 3 нед, 4 курса параллельно с введением паклитаксела). В дальнейшем больным выполняли операцию и назначали адъювантную терапию трастузумабом. Частота достижения ПМЭ составила 39% без статистически значимых различий в зависимости от возраста, гистологической формы, степени злокачественности, критериев T и N, статуса РЭ и РП [11].



## Молекулярные маркеры и чувствительность к ХТ

По данным F. Coussy et al. [12], из 384 пациенток с МРРМЖ у 44 был инвазивный дольковый и у 340 — инвазивный протоковый рак. У больных с дольковой формой рака в 88 % случаев опухоль содержала РЭ и в 5 % — Her-2. При протоковой форме рака РЭ+—опухоли были отмечены в 57 %, Her-2+ — в 22 % наблюдений. Предоперационная ХТ включала антрациклины, кроме того, около половины пациенток получали таксаны. КЭ при протоковом раке был зафиксирован в 85 % наблюдений, при дольковом — в 95 %, ПМЭ — в 15 и 0 % случаев соответственно.

S. Giacchetti et al. [13] изучены непосредственные и отдаленные результаты ХТ с уплотнением дозы у 105 больных МРРМЖ и у 91 пациентки с отечно-инфильтративной формой РМЖ, проводившейся в госпитале Святого Луи (Париж, Франция). ХТ включала введение циклофосфана в дозе 1,2 г/м<sup>2</sup> и эпирубицина — 75 мг/м<sup>2</sup> с интервалом 2 нед. Частота достижения ПМЭ была статистически значимо выше у больных с РЭ-опухолями и наличием мутированного p53. Эти же показатели коррелировали с лучшими показателями безрецидивной выживаемости.

По данным P. Sanchez-Rovira et al. [14], у больных Her-2- РМЖ II—III стадий при проведении ХТ, включавшей 4АС (60/600 мг/м<sup>2</sup>) + 4Т (доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с бевацизумабом (15 мг/кг), ПМЭ был получен в 16 из 67 наблюдений, в том числе при РЭ-новообразованиях — в 50 %, а при РЭ+—опухолях — в 16 % случаев ( $p=0,0077$ ). Степень экспрессии VEGFR не оказывала влияния на эффективность лечения: при нормальной экспрессии ПМЭ был достигнут в 33 %, при гиперэкспрессии — в 20 % наблюдений (различия статистически незначимы). Установлена выраженная зависимость частоты получения ПМЭ от экспрессии AGTR1 (рецептор первого типа для ангиотензина II): при нормальной его экспрессии ПМЭ отмечали в 7 %, а при гиперэкспрессии — в 64 % случаев ( $p=0,0033$ ).

Сравнению эффективности применения иксабепилона и паклитаксела с учетом экспрессии биологических маркеров у больных первично операбельным РМЖ посвящено исследование C. Sauga et al. [15]. Предварительные данные свидетельствовали о том, что с гиперэкспрессией βIII-тубулина ассоциируется резистентность к паклитакселу, в то время как эффективность иксабепилона сохраняется. После проведения 4 курсов ХТ по схеме АС больные были рандомизированы на ХТ иксабепилоном (40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 нед, 4 курса,  $n=148$ ) или паклитакселом (80 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю, 12 курсов,  $n=147$ ). Частота достижения ПМЭ была приблизи-

тельно одинаковой при использовании указанных препаратов, в том числе и при гиперэкспрессии βIII-тубулина. Нейротоксичность препаратов также была сопоставимой, однако развитие нейтропении III—IV степени значительно чаще отмечали при лечении иксабепилоном (41,3 % случаев), чем при использовании паклитаксела (8,4 %).

T. Sato et al. [16] у больных РМЖ II—III стадий с Her-2+—опухолями ( $n=28$ ) при проведении предоперационной ХТ паклитакселом (80 мг еженедельно, 12 курсов) и трастузумабом (4→2 мг/кг 1 раз в неделю, 12 курсов) в качестве возможных механизмов резистентности опухоли к трастузумабу изучали наличие мутации гена *PIK3CA* и утрату *PTEN*. Подтверждения этой гипотезы получено не было, наблюдалась примерно равная частота достижения ПМЭ у пациенток с мутацией *PIK3CA* или без нее, а также у больных как с положительной, так и с отрицательной реакцией на *PTEN*.

## Эффективность предоперационной ХТ и отдаленные результаты

S. Guitu et al. [17] представили ретроспективный анализ данных больных РМЖ II—III стадий ( $n=461$ ), получавших предоперационную ХТ в Онкологическом центре Ж.-Ф. Леклерка (Дижон, Франция). Из них 125 пациенток были с Her-2+—опухолями, половина из этого числа предоперационно принимали трастузумаб. Факторами, повышающими возможность достижения ПМЭ, были критерий T (при T1 получение ПМЭ более вероятно, чем при T2, T3 и T4), степень злокачественности (при II степени злокачественности в 4,02, а при III — в 9,99 раза более вероятно, чем при I степени), гистологическая форма (при дольковом раке примерно в 4 раза менее вероятно, чем при протоковом, относительная вероятность 0,23), молекулярный тип опухоли (при РЭ-РП-Her-2- в 7,64, а при Her-2+ — в 11,17 раза вероятнее, чем при РЭ+ и/или РП+—опухолях), применение трастузумаба (в 8,77 раза вероятнее, чем без него). Несмотря на низкую частоту достижения ПМЭ при гормонально-зависимых типах рака (РЭ+ и/или РП+), у этих пациенток была зафиксированы самые лучшие показатели безрецидивной выживаемости — медиана 9 лет. У больных с РЭ-РП-Her-2-—опухолями медиана безрецидивной выживаемости составила 4,4, а у пациенток с Her-2+—опухолями — 7,8 года. В последней группе больных предоперационное использование трастузумаба ассоциировалось с более высоким уровнем безрецидивной выживаемости: медиана — 8,65 года по сравнению с 3,24 года у больных, не получавших трастузумаб перед операцией ( $p=0,002$ ). Самая низкая медиана общей выживаемости наблюдалась при РЭ-РП-Her-2-

опухолях (6,4 года), при гормонально-зависимых опухолях она составила 13,1, а при Her-2<sup>+</sup>-опухолях — 15,1 года (за счет применения таргетных препаратов).

В исследовании TECHNO ( $n=217$ ) отсутствие ПМЭ после ХТ даже на фоне продолжающейся адъювантной терапии трастузумабом послужило самым сильным фактором, достоверно повышающим вероятность развития рецидива болезни по сравнению с таковой у больных, у которых был получен ПМЭ (относительный риск 2,73). Вторым по влиянию на безрецидивную выживаемость был критерий Т4 по системе TNM (относительный риск 2,06 по сравнению с таковым у пациенток, имевших Т1–3). К факторам, оказывающим влияние на общую выживаемость, можно отнести (в порядке убывания значимости) возраст (у пациенток старше 40 лет хуже, чем у больных моложе 40 лет), наличие ПМЭ, критерий Т, статус РЭ и РП [11].

N. Tokudome et al. [18] отмечают, что, несмотря на более высокую частоту достижения ПМЭ у больных с РЭ-РП-*Her-2*<sup>-</sup> и *Her-2*<sup>+</sup>-опухолями, у них чаще развиваются метастазы в головной мозг, в том числе и у пациенток, у которых был получен ПМЭ.

По данным S.P. Li et al. [19], факторами, оказывающими влияние на отдаленные результаты у больных, получавших предоперационную ХТ, являются уровень Ki-67 в остаточной опухоли, состояние регионарных ЛУ и экспрессия РП. В исследовании T. Tanei et al. [20] лучший прогноз был отмечен у пациенток с ПМЭ после предоперационной ХТ, худший — у больных с высокими уровнями Ki-67 в остаточной опухоли и промежуточный — у пациенток с низкими значениями Ki-67. По мнению N. Wada et al. [21], прогностическое значение уровня Ki-67 до предоперационной ХТ и после ее проведения различно. Исходный уровень Ki-67 — фактор, предсказывающий эффективность ХТ, —

при высоком уровне ПМЭ наблюдали в 23%, а при низком — в 9% случаев. Уровень Ki-67 в остаточной опухоли является фактором прогноза выживаемости. Так, при высоком уровне Ki-67 5-летняя выживаемость составила 51%, а при низком — 81% ( $p < 0,01$ ).

### Заключение

Получены новые сведения, позволяющие выбирать наиболее эффективные режимы предоперационной ХТ.

Установлено, что проведение 6 курсов FE<sub>100</sub>C более эффективно, чем назначение 4 курсов такой же ХТ. Последовательное применение комбинации 4АС + 4Т предпочтительнее, чем использование режима 6ТАС. Оправдано также добавление капецитабина в схему предоперационной ХТ.

Целесообразность включения бевацизумаба в состав предоперационной ХТ на сегодняшний день пока не доказана, необходимо проведение дальнейших исследований с выделением группы больных, у которых будет получен эффект от применения такой терапии.

В изучении возможностей лечения *Her-2*<sup>+</sup>-опухолей достигнут выраженный прогресс. Это касается прежде всего сочетания ХТ с 2 анти-*Her-2*-антителами — трастузумабом и пертузумабом, а также комбинации ХТ с 2 таргетными препаратами — трастузумабом и лапатинибом. Включение трастузумаба в состав предоперационной ХТ не только способствует повышению вероятности достижения ПМЭ, но и приводит к улучшению отдаленных результатов лечения.

Достижение ПМЭ является главной целью предоперационной терапии, поскольку обеспечивает наименьшую вероятность возврата болезни. Это особенно актуально для больных с РЭ-РП-*Her-2*<sup>-</sup> и *Her-2*<sup>+</sup>-опухолями.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ramirez-Torres N., Perez-Puentes A., Astudillo-de la Vega H. Effectiveness analysis of neoadjuvant treatment by using 4 FE100C vs 6 FE100C in patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org p1-11-21
- Vriens B.E., Van de Vijver K.K., Boetes C. et al. Sequential versus upfront intensified neoadjuvant chemotherapy in patients with large resectable or locally advanced breast cancer (INTENS), first results from a phase III study of the Dutch breast cancer trialists' group (BOOG). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org p1-11-10
- Steger G.G., Barrios C., O'Shaughnessy J. et al. Review of capecitabine for the treatment of triple-negative early breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org PD01-03
- Venturini M., Del Mastro L., Aitini E. et al. Open-label phase II study of neoadjuvant bevacizumab combined with FEC→paclitaxel in patients with inflammatory or locally advanced breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-20
- Carpenter J.T., Forero A., Falkson C.I. et al. Concurrent and sequential bevacizumab and preoperative chemotherapy in the treatment of locally advanced breast cancer — UAB 0493. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-24
- Von Minckwitz G., Eidtmann H., Rezai M. et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab: primary efficacy endpoint analysis of the GEPARQUINTO study (GBG 44). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org S4-6
- Untch M., Loibl S., Bischoff J. et al. Lapatinib vs trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy: primary efficacy endpoint analysis of the GEPARQUINTO study (GBG 44). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org S3-1
- Baselga J., Bradbury I., Eidtmann H. et al. First results of the NeoALTTO trial (BIG 01-06/EGF 106903): a phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib,

- trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with Her-2-positive primary breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org S3-3
9. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.-H. et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study (NeoSphere). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org S3-2
10. Al-Tweigeri T.A., Alsayed A.A., Ibrahim M.M. et al. A multicenter prospective phase II trial of neo-adjuvant (FEC100)/cisplatin-docetaxel with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer. *Gulf oncology research group (GORG-001)*. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-08
11. Untch M., Fasching P.A., Konacny G.E. et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy + trastuzumab treatment predicts survival and detects a patient subgroup at high need for improvement of anti-HER2 therapy. Three year median follow-up data of the TECHNO trial. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-03
12. Coussy F., Cuvier C., Hamy A.S. et al. Neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal carcinoma: comparison of clinical, pathological response rates and survival. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org p1-11-14
13. Giacchetti S., Porcher R., Lehmann-Che J. et al. Comparison of long term outcome of locally advanced and inflammatory breast cancers treated with dose dense neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-17-03
14. Sanchez-Rovira P., de la Haba J., Fernandez M. et al. Predictive response factors (PRF) in an open, non-randomized, phase II study of a combination of bevacizumab (BZ) and sequential chemotherapy as preoperative treatment in patients with operable Her-2-negative breast cancer (BC). *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-09
15. Saura C., Tseng L.-M., Chan S. et al. Phase 2 study of ixabepilone versus paclitaxel as neoadjuvant therapy for early stage breast cancer with comparative biomarker analysis. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org PD07-01
16. Sato T., Hayashida T., Takahashi M. et al. Paclitaxel without anthracycline in Her-2-positive operable breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-04
17. Guitu S., Arnould L., Gauthier M., et al. Pathologic response and survival after neoadjuvant therapy for breast cancer: a 30-year single-center study. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-02
18. Tokudome N., Ito Y., Takahashi S. et al. Triple negative or Her-2-positive subtypes of breast cancer groups are chemo-sensitive, but higher rate of brain metastasis contributes poorer prognosis. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-13
19. Li S.P., Burcombe R., Beresford M.J. et al. Predicting outcome with Ki-67 in primary breast cancer in the neoadjuvant setting. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org PD07-04
20. Tanei T., Shimomura A., Shimazu K. et al. Prognostic significance of Ki-67 index after neoadjuvant chemotherapy for human breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P1-11-19
21. Wada N., Asaga S., Yamauchi C. et al. Breast cancer patients with neoadjuvant chemotherapy have a different clinical significance of the Ki-67 expression before and after the treatment. *Cancer Res* 2010;70(24 Suppl 2). www.sabcs.org P3-10-28

## Анализ эффективности диспансерного наблюдения за пациентками с дисгормональной дисплазией молочной железы

Е.А. Сухарева<sup>1</sup>, Л.А. Пономарева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МУЗ Городская поликлиника № 1, Сызрань; <sup>2</sup>кафедра сестринского дела ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России

Контакты: Евгения Аркадьевна Сухарева suharev66@yandex.ru

Среди доброкачественных заболеваний молочной железы наиболее часто регистрируют различные формы дисплазий, которые характерны для 20–60% пациенток.

Исследования показывают, что рост заболеваемости доброкачественной патологией молочной железы не сопровождается повышением сознательности и настороженности женского населения по отношению к своему здоровью. Регулярно посещают врача 35–39% женщин, регулярно обследуются 54–64,2%, при этом ежегодный скрининг на рак молочной железы после 40 лет проходят 22,3% пациенток. Только 52–57,1% женщин ежемесячно проводят самообследование молочных желез.

Вместе с тем своевременная диагностика и лечение доброкачественных дисплазий имеют большое значение в силу двух основных обстоятельств: 1) развитие заболевания сопровождается выраженной клинической симптоматикой, снижающей качество жизни женщин; 2) наличие пролиферативных форм дисплазий является фактором риска развития рака молочной железы.

**Ключевые слова:** доброкачественная дисплазия молочной железы, диспансерное наблюдение

### Analysis of the efficiency of a follow-up of patients with dyshormonal breast dysplasia

E.A. Sukhareva<sup>1</sup>, L.A. Ponomareva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Town Polyclinic One, Suzran; <sup>2</sup>Nursing Department, Samara State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia

Different forms of dysplasias that are typical for 20–60% of patients are most frequently recorded among benign breast diseases.

The studies indicate that the rise in benign breast disease morbidity is not accompanied by increased health consciousness and alertness in the female population. 35–39% of women regularly visit a physician; 54–64.2% of women are regularly examined; 22.3% of patients undergo annual breast cancer screening after the age of 40 years. As high as 52–57.1% of women do breast self-exam very month.

At the same time, the timely diagnosis and treatment of benign dysplasias are of great importance due to two main circumstances: 1) the disease development is attended by significant clinical symptomatology that reduces quality of life in women; 2) the proliferative forms of dysplasias are a risk factor for breast cancer.

**Key words:** benign breast dysplasia, follow-up

#### Введение

До настоящего времени все еще не существует единой схемы проведения диспансерных осмотров пациенток с доброкачественной дисплазией молочной железы. Тем не менее в многочисленных работах показано, что чем раньше выявляется опухоль, тем дольше продолжительность жизни женщины. Так, 70% больных с I стадией после обнаружения у них рака молочной железы (РМЖ) живут 10 лет. Пятилетняя выживаемость при II и III стадиях составляет 50–60 и 30–40% соответственно. При метастатическом РМЖ 5-летняя выживаемость достигает 10–15% [1].

Согласно приказу Минздравсоцразвития России № 154 от 15.03.2006 г. «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной

железы» женщины в возрасте от 20 до 40 лет 1 раз в 2 года должны проходить обследование в смотровом кабинете, которое включает осмотр и пальпацию молочных желез [2]. По результатам обследования формируются 4 группы:

1) здоровые женщины, не имеющие факторов риска (рекомендуется прохождение очередного осмотра через 2 года);

2) пациентки, имеющие анамнестические факторы риска (показаны проведение дополнительного обследования, консультация специалиста, обучение в школе здоровья);

3) женщины, имеющие анамнестические факторы риска и изменения в молочной железе;

4) пациентки с изменениями в молочной железе, не имеющие анамнестических факторов риска.

Женщинам 3-й и 4-й групп рекомендуется обследование и лечение у специалиста.

Пациентки в возрасте  $\geq 40$  лет независимо от наличия или отсутствия жалоб подлежат направлению в рентгеномаммографический кабинет. После обследования их подразделяют на 3 группы:

- 1) здоровые женщины (рекомендовано проведение маммографии через 2 года);
- 2) пациентки с диффузными гиперплазиями молочной железы (показаны лечение и маммографический контроль через 1 год);
- 3) женщины с узловыми доброкачественными образованиями (необходимо выполнение инвазивных вмешательств с целью уточнения диагноза и решения вопроса о тактике лечения).

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России № 808н от 02.10.2009 г. «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» обязанности по диспансерному наблюдению женского населения для раннего выявления и своевременного лечения патологии молочных желез возложены на акушера-гинеколога женской консультации [3]. Однако, к сожалению, диспансеризация проводится не столь эффективно, как хотелось бы. Во многих женских консультациях из года в год не выявляется ни одного случая РМЖ в диспансерной группе пациенток, несмотря на то что заболеваемость, в том числе на III–IV стадиях, остается на прежнем уровне.

Сами женщины также не проявляют должной активности для сохранения своего репродуктивного здоровья. Главной причиной нерегулярных осмотров у специалиста является хронический дефицит времени [4].

**Цель исследования** — усовершенствование системы диспансерного наблюдения за пациентками с дисгормональной дисплазией молочной железы:

- изучение качества наблюдения за женщинами с данной патологией;
- проведение анализа кратности наблюдения, обследования и лечения пациенток в возрастных группах  $< 40$  и  $\geq 40$  лет;
- установление наиболее значимых причин несвоевременного наблюдения, обследования и лечения диспансерной группы женщин.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 252 пациентки с доброкачественными дисгормональными заболеваниями молочной железы, состоящие на диспансерном учете у участкового акушера-гинеколога.

Исследование проводили с использованием результатов клинического динамического наблюдения за маммологическими пациентками, полученных по данным медицинских карт амбулаторных больных

(форма 025/У) и статистических талонов для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов (форма 025-2У), а также с помощью метода выкопировки из амбулаторных карт больных, анкетирования, статистического и аналитического методов.

### Результаты и обсуждение

Возраст пациенток варьировал от 17 до 67 лет ( $< 40$  лет — 52%,  $\geq 40$  лет — 48% женщин). Длительность заболевания составила от 1 года до 28 лет (рис. 1).

Известно, что у женщин с доброкачественной дисплазией молочной железы часто встречаются сопутствующие гинекологические, эндокринные, сердечно-сосудистые заболевания, болезни печени и желчного пузыря.

Большое влияние на развитие заболевания оказывает наличие избыточной массы тела. Так, по данным литературы, гинекологические заболевания у данного контингента больных выявляют в 41–95% случаев [5, 6], заболевания щитовидной железы — в 50–64% [7, 8], печени — в 18,2–48% [6, 7].

В нашем исследовании из сопутствующих заболеваний чаще наблюдались гинекологические (25,6% случаев), реже — печени и желчного пузыря (19%), сердечно-сосудистой системы (15%), щитовидной железы (12%). Другие заболевания встречались в 14,5% наблюдений. У 13,9% пациенток сопутствующей патологии не обнаружено (рис. 2).

Наличие избыточной массы тела и ожирения часто дополняется инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Жировая ткань является источником внегонадного синтеза половых стероидов, что сопро-

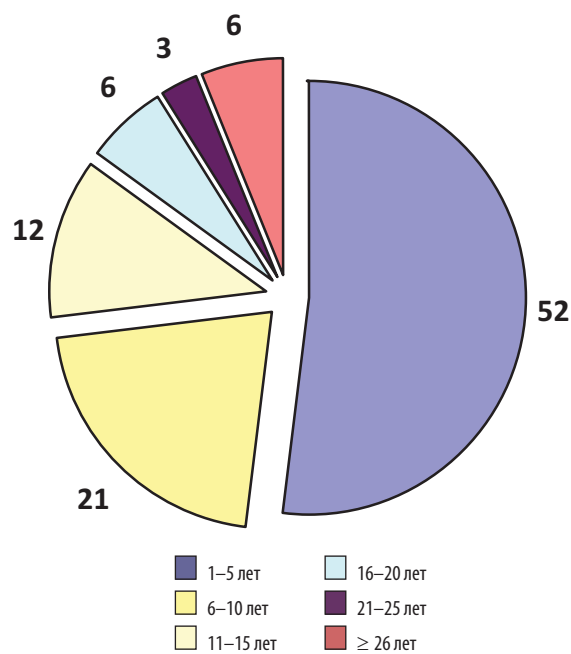


Рис. 1. Распределение пациенток (%) в зависимости от длительности заболевания

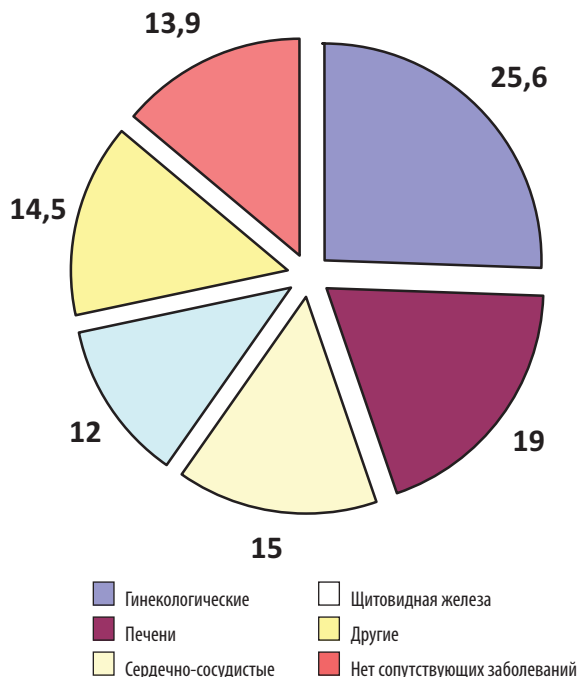


Рис. 2. Характеристика сопутствующих заболеваний (%)

вождается гиперэстрогенией. При сочетании ожирения с сахарным диабетом и артериальной гипертензией риск возникновения РМЖ возрастает в 3 раза [9, 10].

В исследуемой группе пациенток отмечено резкое увеличение частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения с возрастом (рис. 3).

Низкая доля случаев выявленной сопутствующей патологии свидетельствует о недостаточном обследовании диспансерной группы женщин: 1/3 пациенток не были выполнены ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы и органов брюшной полости, общий и биохимический анализы крови, несмотря на то что эти обследования проводятся быстро и бесплатно.

Гораздо хуже обстоят дела с изучением гормонального фона. Отсутствие в городе бесплатных услуг по исследованию гормонов предполагает не обязательный, а рекомендательный характер исследования гормонального статуса. Большинство пациенток сразу отказываются от предложенного обследования, ссылаясь на финансовый недостаток. Другие берут направление на обследование, но анализы не сдают. В итоге комплексное обследование проходят около 23 % женщин.

В то же время наличие множественной сопутствующей патологии у диспансерной группы пациенток предполагает обследование и лечение их у врачей различных специальностей: эндокринолога, кардиолога, гастроэнтеролога, психолога. Однако если к кардиологу женщины обращаются регулярно в силу необхо-

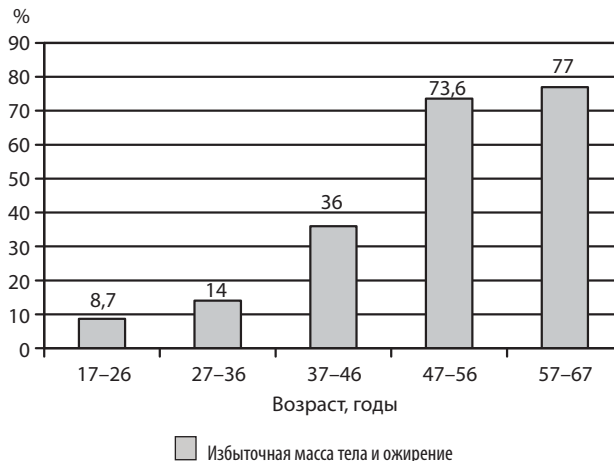


Рис. 3. Частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения в различных возрастных группах

димости лечения основного заболевания, то к гастроэнтерологу — гораздо реже. Случаи получения консультаций эндокринолога и психолога у данного контингента больных единичны.

Сами схемы диспансерного наблюдения довольно разнообразны. В первую очередь сроки осмотра и методов дополнительного обследования зависят от возраста пациентки. Возраст  $\geq 40$  лет является одним из факторов риска развития заболеваний молочной железы. Это связано с естественной гормональной перестройкой женского организма, происходящей после 40 лет. Наиболее высокий риск заболеть РМЖ имеют пациентки возрастной группы 55–65 лет. По этой причине женщины в возрасте  $< 40$  лет должны проходить осмотр у специалиста 1 раз в год,  $\geq 40$  лет — осмотр и маммографию с сонографией 1–2 раза в год. По данным литературы, регулярные осмотры у специалиста снижают риск развития РМЖ на 37 % [9, 11].

При выборе сроков проведения диспансеризации учитывают такие факторы риска развития РМЖ, как наличие близких родственников, страдающих злокачественными новообразованиями, репродуктивный анамнез (роды, послеродовое кормление грудью, аборт), сопутствующие заболевания (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания печени и желчного пузыря) [12, 13].

Наличие у пациентки с доброкачественной дисплазией молочной железы близких родственников, имеющих злокачественные новообразования, особенно РМЖ по женской линии, предполагает более активные действия по диспансерному наблюдению: начиная с 20 лет — осуществление профилактических мероприятий, ежегодно с 30 лет — выполнение маммографии [11, 13].

При узловой форме мастопатии и отказе от операции больным рекомендовано наблюдение с интервалом в 3 мес [12]. Прооперированным пациенткам показан осмотр у онколога или хирурга 2 раза в год [11].

Результаты проведенных нами исследований продемонстрировали, что в группе женщин в возрасте < 40 лет регулярно (не менее 1 раза в год) посещают врача 35%, нерегулярно — 65% пациенток. В возрастной группе женщин ≥ 40 лет регулярно (1–2 раза в год) посещают врача 39%, нерегулярно — 61% (рис. 4).

Таким образом, регулярность посещений участкового гинеколога не зависит от возраста женщины. Пациентки, регулярно наблюдающиеся у специалиста, составляют 1/3 диспансерной группы.

Маммография является обязательным методом обследования у женщин в возрасте ≥ 40 лет. Проведение маммографического скрининга способствует снижению смертности от РМЖ на 11–30% [14].

Основные преимущества маммографии — возможность получения полипозиционного изображения, высокая информативность, визуализация непальпируемых образований в виде узла, скопления микрокальцинатов, локальной тяжести, возможность дифференцировки узловых и диффузных образований, применение широкого спектра неинвазивных и инвазивных методик исследования [15, 16].

Чувствительность метода составляет от 77 до 95%, специфичность — от 94 до 97% [17, 18].

Информативность УЗИ приближается к таковой при маммографии и составляет 97,7% [12, 19]. Наиболее предпочтительно проведение УЗИ у молодых женщин в возрасте до 35–40 лет, когда железистая ткань молочной железы развита в достаточном количестве [20].

В нашем исследовании среди пациенток в возрасте < 40 лет регулярно (не реже 1 раза в год) проходят УЗИ молочных желез 64,2%, нерегулярно (менее 1 раза в год) — 21,4%, не проходили — 14,4%.

Женщины в возрасте ≥ 40 лет проходят маммографию регулярно в 22,3% случаев, нерегулярно — в 40,1%, не проходили маммографию — в 37,6%. Пациентки данной возрастной группы активнее прохо-

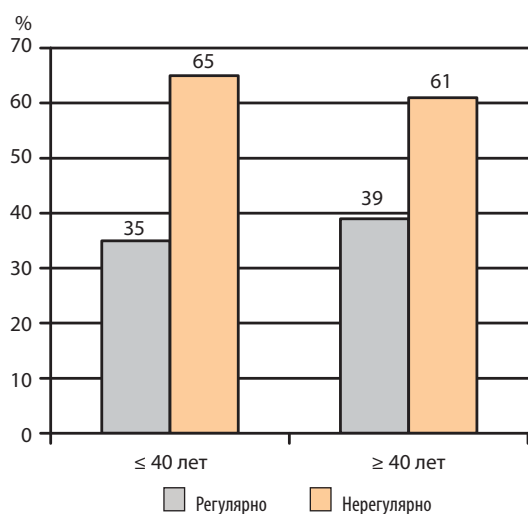


Рис. 4. Частота контрольных посещений врача в сравниваемых возрастных группах

дят УЗИ: регулярно — 54%, нерегулярно — 31%, не проходили — 15% (рис. 5).

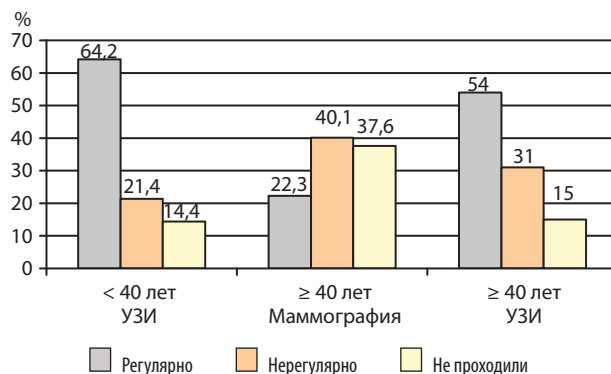


Рис. 5. Соотношение видов обследования женщин в сравниваемых возрастных группах

Таким образом, показано, что женщины старше 40 лет менее активны в отношении прохождения дополнительного обследования молочных желез, а такой метод скрининга на РМЖ, как маммография, в большинстве случаев ими просто игнорируется.

На сегодняшний день пока еще не создана единая схема комплексного лечения пациенток с дисгормональными заболеваниями молочной железы. Неясными остаются и вопросы о длительности лечения. Тем не менее интенсивное лечение вначале и поддерживающие курсы терапевтических воздействий на протяжении не только месяцев, но и лет являются непременным условием надежного излечения от этого сложного заболевания [5].

При проведении анализа амбулаторных карт и данных социологического опроса было установлено, что в возрастной группе < 40 лет регулярно (не менее 1 раза в год) проходят лечение 44,5%, нерегулярно — 18,5%, не лечились — 37% пациенток. В группе женщин в возрасте ≥ 40 лет регулярно получают лечение 34,7%, нерегулярно — 32%, не лечатся — 30,7% больных, в 2,6% случаев информация о лечении у пациенток отсутствует (рис. 6).

В итоге отмечено, что молодые женщины лечатся регулярнее, но и процент вообще не пролеченных пациенток больше именно в этой группе.

Направление к онкологу — одно из необходимых мероприятий для больных диспансерной группы, особенно для женщин с узловыми формами заболевания, непальпируемыми образованиями, при галакторее, после перенесенных операций на молочной железе.

Пациентки диспансерной группы в возрасте < 40 лет посещали онколога в текущем году в 7,1%, > 1 года назад — в 28,7%, не посещали — в 64,2% случаев, женщины возрастной группы ≥ 40 лет — в 20, 41,3 и 38,7% наблюдений соответственно (рис. 7).

Таким образом, наблюдается низкая активность пациенток в отношении посещения врача-онколога,

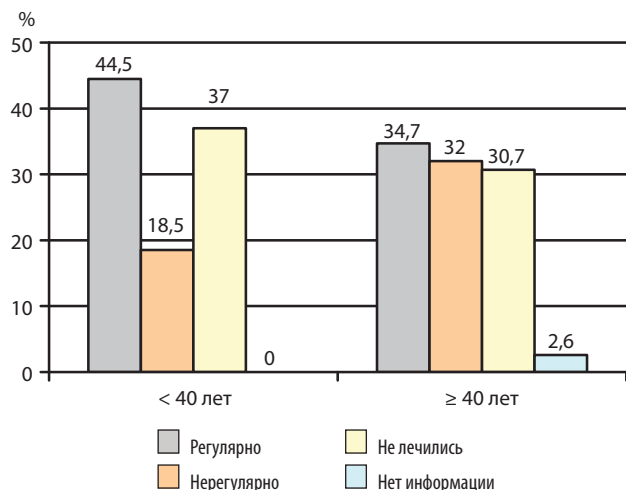


Рис. 6. Соотношение регулярности лечения пациенток сравнимых возрастных групп

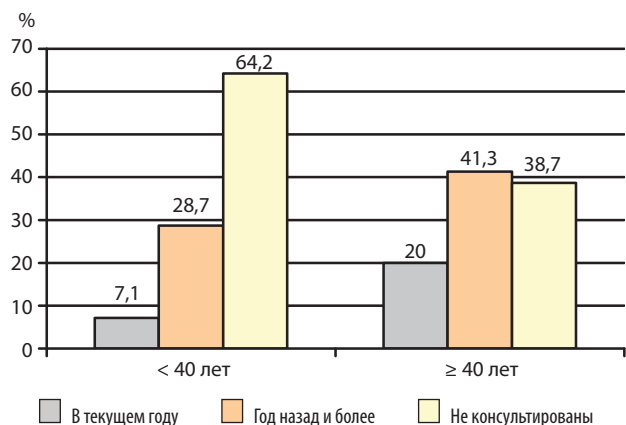


Рис. 7. Соотношение регулярности контрольных посещений онколога в сравнимых возрастных группах

что особенно характерно для женщин в возрасте < 40 лет. Данный факт настораживает, поскольку свидетельствует о том, что РМЖ имеет тенденцию к омоложению.

Особое внимание сегодня уделяется обучению женщин самообследованию молочной железы. До настоящего времени в России в 80–90% случаев РМЖ был выявлен при самообследовании [8]. Самообследование необходимо проводить начиная с 20-летнего возраста [21].

Главная методическая особенность самообследования — максимальная зависимость от качества выполнения его пациенткой. В связи с этим наиболее важными факторами являются мотивация и подготовка женщин к выполнению самообследования. Мотивация к осуществлению самообследования зависит от методов обучения пациенток, их возраста, этнической принадлежности, образования, наличия родственников, перенесших РМЖ, и др. [22].

Наблюдаемые нами женщины в возрасте < 40 лет регулярно (1 раз в месяц) проводят самообследование

в 57,1% случаев, нерегулярно — в 17,9%, не проводят — в 25%. Приемам самообследования в данной группе обучены 32% пациенток.

Женщины в возрасте ≥ 40 лет регулярно проводят самообследование в 52%, нерегулярно — в 37%, не проводят — в 11% наблюдений. Доля обученных технике самообследования пациенток в данной группе составила 32,6% (рис. 8).

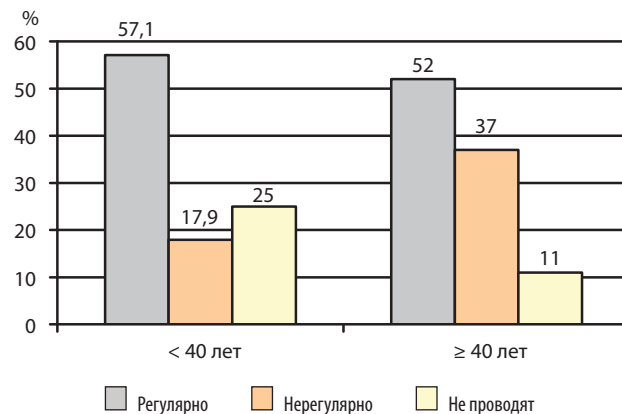


Рис. 8. Соотношение регулярности проведения самообследования молочных желез пациентками сравнимых возрастных групп

Из представленных данных следует, что молодые женщины в 1/4 случаев не проводят самообследование молочных желез, а доля обученных самообследованию пациенток во всей диспансерной группе низкая независимо от возраста.

Причины, по которым пациентки диспансерной группы с дисгормональной дисплазией молочной железы вовремя не посетили участкового гинеколога, приведены в табл. 1.

Причины несвоевременного прохождения обследования (УЗИ, маммография) больными с дисгормональной дисплазией молочной железы отражены в табл. 2.

Таблица 1. Причины несвоевременного обращения к участковому гинекологу пациенток с дисгормональной дисплазией молочной железы

Причина	Число больных, %		
	< 40 лет	≥ 40 лет	всего
Отсутствие времени	25,8	23,8	24,8
Страх посещения врача	14,8	18,5	16,6
Очередь в регистратуру и к врачу	7,4	16,5	12
Несколько причин	26	19,5	22,7
Нет ответа	26	21,7	23,9



**Таблица 2.** Причины несвоевременного прохождения обследования пациенток с дисгормональной дисплазией молочной железы

Причина	Число больных, %		
	< 40 лет	≥ 40 лет	всего
Отсутствие времени	39,4	20,5	30
Страх прохождения обследования	8,1	18,5	13,3
Отсутствие направления врача	7,1	17,4	12,2
Очередь в регистратуру и к врачу	3,5	11	7,2
Несколько причин	17,9	17,4	17,7
Нет ответа	24	15,2	19,6

Таким образом, основной причиной несвоевременного обращения и обследования больных с дисгормональной дисплазией молочных желез является отсутствие времени. Далее следует сочетание нескольких причин. На 3-м месте — страх посещения врача и прохождения обследования.

### Выводы

1. Регулярно посещают участкового акушера-гинеколога 35–39% пациенток диспансерной группы с дисгормональной дисплазией молочной железы вне зависимости от возраста.

2. Регулярность обследования молочных желез зависит от возраста женщин. Пациентки в возрасте < 40 лет чаще проходят УЗИ — регулярно обследуются 64,2%. Женщины возрастной группы ≥ 40 лет регулярно проходят маммографию только в 22,3% наблюдений. Больные в возрасте < 40 лет более ответственно относятся к лечению и самообследованию молочных желез.

3. Основные причины нерегулярного посещения врача и обследования — отсутствие времени и страх результатов осмотра и обследования, что обусловлено недостаточным уровнем информированности пациенток о заболевании.

5. Для повышения активности женщин в отношении прохождения последовательного обследования и получения лечения необходимо более широкое привлечение их к участию в беседах, «круглых столах», школах по самообследованию, где они могут получить достоверную и доступную информацию о методах профилактики, обследования и лечения заболеваний молочной железы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Рак молочной железы. Под ред. У.И. Чен, Э. Уордли; ред. серии А.Т. Скарин. М.: Рид Элсивер, 2009.
2. Приказ Минздравсоцразвития России «О мерах по совершенствованию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы» № 154 от 15.03.2006 г.
3. Приказ Минздравсоцразвития России «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» № 808н от 02.10.2009 г.
4. Высоцкая И.В. Возможности улучшения скрининга рака молочной железы. Опух жен репродукт сист 2010;(4):28–32.
5. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. СПб.: Гиппократ, 2007.
6. Летагин В.П., Высоцкая И.В., Ким Е.А. и др. Фитотерапия диффузной фиброзно-кистозной болезни. М.: АБВ-пресс, 2008.
7. Филиппова О.С. Доброкачественные заболевания молочных желез: руководство по диагностике и лечению. М.: Медпресс-информ, 2007.
8. Путырский Л.А., Путырский Ю.Л. Доброкачественные и злокачественные заболевания молочной железы: пособие для студентов и врачей. М.: МИА, 2008.
9. Мустафин Ч.К., Кузнецова С.В. Дисгормональные болезни молочной железы. Клиническое руководство. Под ред. Е.Г. Пинхосевича. М., 2009.
10. Schweppe K.W. The significance of gestagens in treatment of mastopathy. Zentralbl Gynacol 1997;119(2):54–8.
11. Давыдов М.И., Летагин В.П. Семинар по клинической маммологии. М.: АБВ-пресс, 2006.
12. Ганцев Ш.Х. Онкология: учебник. М., 2004.
13. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатия и рак молочной железы. Краткое руководство. М., 2005.
14. Сдвижков А.М., Борисов В.И., Васильева И.Д. и др. Скрининг рака молочной железы. Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии». М., 2007; с. 161–3.
15. Петров А.В., Белосельский Н.Н. Многофакторный анализ результатов комплексного лучевого исследования при раке молочной железы. Вестн РАР 2009;(1):105–8.
16. Рюдигер Ю.Г., Рожкова Н.И. Пленочная маммография. Вестн РАР 2009;(1):159–60.
17. Чистяков С.С. Фиброзно-кистозная болезнь и доброкачественные опухоли молочной железы. В кн.: Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 117–43.
18. Корженкова Г.П. Комплексное маммографическое и ультразвуковое исследование в диагностике заболеваний молочной железы. В кн.: Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 49–84.
19. Stewart R.A., Howlett D.C., Hearn F.J. Pictorial review: the imaging features of male breast disease. Clin Radiol 1997;52(1):739–44.
20. Варнакова Е.С., Костыркина О.С., Сопотова И.В. Методы диагностики фиброзно-кистозной болезни. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии». М., 2007; с. 24–5.
21. Чиссов В.И., Дарьялова С.А. Онкология: клинические рекомендации. М., 2008.
22. Михайлов Э.А. Значение самообследования в ранней диагностике рака молочной железы. В кн.: Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 109–16.

## Возможности чрескожных методов биопсии в верификации микрокальцинатов молочной железы на дооперационном этапе

Н.В. Понедельникова<sup>1</sup>, Г.П. Корженкова<sup>1</sup>, В.П. Летягин<sup>2</sup>, А.В. Петровский<sup>3</sup>,  
Я.В. Вишневецкая<sup>4</sup>, Е.Ю. Кузьмичева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Отделение рентгенодиагностического отдела лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения, <sup>2</sup>хирургическое отделение опухолей молочной железы, <sup>3</sup>отделение радиохирургии, <sup>4</sup>отделение патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

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

Для успешного планирования лечения больных раком молочной железы (РМЖ) решающее значение имеет информация о морфологическом типе опухоли. Технический прогресс последнего десятилетия привел к улучшению качества диагностики, особенно непальпируемых форм РМЖ, одним из проявлений которого являются микрокальцинаты. Адекватное использование малоинвазивных методик получения материала для морфологического анализа способствует расширению возможностей точной верификации диагноза на дооперационном этапе для рационального планирования программы лечения и реабилитации больных.

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

### Capabilities of percutaneous biopsy methods to preoperatively verify breast microcalcines

N.V. Ponedelnikova<sup>1</sup>, G.P. Korzhenkova<sup>1</sup>, V.P. Letyagin<sup>2</sup>, A.V. Petrovsky<sup>3</sup>, Ya.V. Vishnevskaya<sup>4</sup>, E.Yu. Kuzmicheva<sup>1</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>Radiosurgery Department,

<sup>4</sup>Human Tumor Pathoanatomy Department, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Information on the morphological type of a tumor is of crucial importance for successfully planning the treatment of patients with breast cancer (BC). Technological progress in the past decade has led to quality improvement in the diagnosis of particularly nonpalpable BC, one of whose manifestations is microcalcines. Adequate use of mini-invasive procedures for obtaining materials for morphological analysis is favorable for extending the capabilities of accurate preoperative diagnosis verification to effectively plan a patient treatment and rehabilitation program.

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

#### Введение

Значительная техническая оснащенность современных кабинетов диагностики заболеваний молочных желез (МЖ), включающая цифровую рентгеновскую маммографию (ММГ), аппараты ультразвуковой (УЗ) диагностики с энергетическим и цветовым доплеровским картированием, закономерно способствует улучшению качества диагностики, особенно клинически скрыто протекающих ранних форм рака МЖ (РМЖ). При рентгенологическом исследовании непальпируемый рак в 62% случаев проявляется в виде объемного образования (ОО), в 23% — в виде скопления микрокальцинатов

и в 15% — в виде структурной перестройки на ограниченном участке [1].

Чаще всего в исследовании, посвященные поиску наиболее информативных методик для морфологического подтверждения РМЖ в предоперационном периоде, включают пациенток с ОО МЖ. Это обусловлено частотой встречаемости данного типа патологических изменений. В то же время тактика обследования женщин, у которых при ММГ определяются микрокальцинаты, пока до конца не определена.

Диагностическая точность биопсии микрообызвествлений МЖ снижается по сравнению с та-

ковой при биопсии ОО. Частота соответствий результатов кор-биопсии данным открытой биопсии для микрокальцинатов составляет 66–72%, тогда как для ОО — 84–87% [2, 3]. При выполнении кор-биопсии участка скопления кальцинатов отмечена статистически значимая высокая вероятность получения ложноотрицательного результата [4]. Согласно данным исследований 20 медицинских центров США [5], число достигнутых ложноотрицательных результатов при наличии только микрокальцинатов было в 4 раза выше, чем тот же показатель при наличии ОО. В таких ситуациях предпочтительней оказывается использование биопсии со вспомогательным вакуумом. Кроме того, если при рентгенографии образцов ткани, взятых при выполнении кор-биопсии, в 9,2% наблюдений не удается получить ни одного кальцината [6], то при вакуумной биопсии иглами 14 и 11 G получение кальцинатов достигается в 99–100% случаев [7, 8]. В то же время L.E. Philpotts et al. [9], сравнивавшие результаты кор- и вакуумной биопсии, проведенной под контролем сонографии, не выявили существенных различий между этими двумя методиками.

Среди пациенток категории BIRADS 5 (злокачественное образование) возможность выполнения вакуумной биопсии вызывает споры. По мнению большинства исследователей, осуществление процедуры в этой группе больных экономически не выгодно и может быть показано в довольно ограниченных пределах, например для оценки распространенности опухоли [10, 11].

Обнаруженные при рентгенологическом исследовании обызвествления по форме, размерам, числу и характеру распределения при различных заболеваниях варьируют. По локализации в ткани МЖ выделяют дольковые, протоковые и стромальные кальцинаты. В большинстве наблюдений они являются признаком доброкачественных процессов и не требуют морфологического подтверждения. Показанием для биопсии принято считать наличие подозрительных в плане злокачественности микрокальцинатов. К ним относят сгруппированные разнокалиберные дольковые (по типу комочков ваты, битого камня, наконечника стрелы) и расположенные по ходу протока прерывистые, точечные, червеобразные протоковые (по типу змеиной кожи) микрокальцинаты. Подобные микрообызвествления могут располагаться как на ограниченном участке, так и диффузно (т. е. по всей ткани МЖ). В ряде случаев подозрение усугубляется при сочетании микрокальцинатов с нарушением архитектоники ткани МЖ или ее уплотнением (вероятно, за счет перидуктального воспаления, отека и фиброза) [12]. Проведение гистологической верификации рекомендуется также группе пациенток, находя-

щихся под динамическим наблюдением по поводу присутствия микрокальцинатов категории BIRADS 3, в случае если при контрольном обследовании у них было отмечено увеличение числа и площади распространенности обызвествлений [13].

Для получения материала из зоны патологических изменений обычно используют какой-либо вариант биопсии. Однако понятно, что для сокращения периода обследования больных и уменьшения соответствующих экономических затрат необходимо применять наиболее информативные из них.

**Цель исследования** — повышение точности дооперационной оценки природы непальпируемых образований МЖ, представленных микрокальцинатами, на основе изучения сравнительной результативности тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), кор-биопсии и биопсии со вспомогательным вакуумом.

### Материалы и методы

Нами проанализированы данные 94 пациенток с микрокальцинатами МЖ, проходивших обследование и последующее хирургическое лечение в клинике РОНЦ в период с 2004 по 2009 г.

Всем больным на первичном этапе было проведено клиническое обследование МЖ, в ходе которого четких признаков наличия ОО не выявлено. Затем всем пациенткам были выполнены рентгенологическое и сонографическое исследования МЖ.

Стандартное ММГ-исследование проводили при помощи аналогового маммографа Mammomat 3000 (Siemens) 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. В большинстве случаев 2 стандартных проекций было достаточно для оценки характера процесса (его локализации и распространенности). Для детального изучения отдельных участков скопления мельчайших известковых включений осуществляли прицельную рентгенографию с увеличением в 2 проекциях. Площадь скопления микрокальцинатов варьировала от 0,8 × 0,6 до 6 × 7 см<sup>2</sup>.

Рентгенограммы каждой пациентки оценивали по разработанным скиалогическим критериям с учетом состояния кожи, соска, ареолы, ткани МЖ, характера образования (плотность, размер, контуры, дополнительные включения), изменения сосудов, состояния регионарных лимфатических узлов.

УЗ-компьютерную томографию (УЗКТ) МЖ выполняли на аппаратах Sonoline Elegra, Antares (Siemens), Hitachi, оснащенных мультисекторными линейными датчиками с частотой 5,6–10

МГц. Комплексное УЗ-исследование (УЗИ), помимо исследования в реальном масштабе времени в В-режиме, включало применение режимов цветового доплеровского картирования и энергетической доплерографии, что позволяло определять наличие и характер кровотока в новообразовании.

Цитологическому исследованию был подвергнут материал, полученный при ТАБ под контролем УЗКТ у 34 (36,2%) больных. Кор-биопсия выполнена 8 (8,5%) пациенткам, биопсия со вспомогательным вакуумом — 52 (55,3%).

Распределение гистологических методов биопсии в зависимости от используемых средств визуализации представлено в табл. 1.

**Таблица 1.** Распределение гистологических вариантов биопсии в зависимости от использования средств навигации

Метод гистологической верификации	ММГ		УЗКТ	
	абс.	%	абс.	%
Кор-биопсия (n = 8)	3	37,5	5	62,5
Биопсия со вспомогательным вакуумом (n = 52)	48	92,31	4	7,69

Следует отметить, что в 28 случаях были выполнены 2 варианта биопсии: у 12 пациенток использовано сочетание ТАБ и кор-биопсии и у 16 — ТАБ и биопсии со вспомогательным вакуумом, что впоследствии позволило провести сравнительную оценку возможностей каждого из этих методов.

ТАБ выполняли при помощи обычного шприца объемом 20 мл тонкой иглой.

Получение материала для гистологического исследования осуществляли автоматическими пружинными пистолетами с режущим механизмом различных систем: MDTECH, BARD, SOMATOM. Длину иглы выбирали в зависимости от глубины расположения микрокальцинатов, диаметр для получения наиболее полного объема материала предпочтительно находился в интервале 14 (2,1 мм) — 18 (1,2 мм) G.

Для биопсии со вспомогательным вакуумом были использованы системы Mammotome (Johnson & Johnson) и EnCor (SenoRx) с размерами игл 8, 10, 11 и 14 G.

Стереотаксическую биопсию осуществляли с применением вертикальной приставки, оснащенной программой OpDima (Siemens), и стола для стереотаксической биопсии Mammotest (Fischer Imaging).

Показанием для выполнения манипуляции под контролем сонографии являлась отчетливая визуализация при УЗИ зоны скопления микрокальцинатов.

Использование в качестве навигации УЗКТ имеет ряд бесспорных преимуществ (отсутствие в ходе процедуры риска ионизирующего облучения, возможность контролировать этапы биопсии в режиме реального времени). Кроме того, для манипуляции под контролем сонографии доступны отделы МЖ, расположенные близко к аксиллярной области.

Показанием для проведения биопсии под рентгенологическим контролем считалось наличие микрокальцинатов, определяемых только при выполнении ММГ.

Согласно методике, при выполнении биопсии со вспомогательным вакуумом под стереотаксическим контролем в период нахождения в зоне скопления кальцинатов за 2 оборота зонда по 360° необходимо получение 12 образцов ткани. В конце процедуры обязательно проводили рентгенографию образцов для подтверждения наличия в них микрообызвествлений. После выполнения биопсии с использованием системы Mammotome перед извлечением зонда в зоне манипуляции устанавливали металлическую клипсу-маркер для возможности осуществления динамического наблюдения за участком микрообызвествлений или в качестве ориентира при последующей предоперационной разметке.

После верификации диагноза с помощью цитологических и гистологических методов биопсии 72 больным были выполнены операции на МЖ в различном объеме. Данные, касающиеся вида и числа оперативных вмешательств, представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от вида хирургического лечения

Вид операции	Число больных	
	абс.	%
Радикальная резекция	18	25
Радикальная мастэктомия	30	41,67
Секторальная резекция	24	33,33
Всего	72	100

У остальных 22 пациенток хирургическое вмешательство было признано нецелесообразным, в том числе у 19 — по причине доброкачественного характера патологических изменений (у 14 — фиброзно-кистозная болезнь — ФКБ, 3 — фибро-

аденомы, 1 — хронический мастит, 1 — ксантогранулема), у 3 — в связи с наличием неоперабельного РМЖ.

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

Распределение больных в зависимости от морфологической характеристики микрокальцинатов по результатам планового гистологического исследования представлено в табл. 3.

**Таблица 3.** Распределение больных в зависимости от морфологической характеристики патологических изменений

Диагноз	Число больных	
	абс.	%
РМЖ	48	51,06
ФКБ	36	38,3
Фиброаденома	4	4,25
Хронический мастит	2	2,13
Плазмноклеточный мастит	3	3,19
Ксантогранулема	1	1,06
Всего	94	100

Распределение по стадиям среди пациенток с установленным злокачественным заболеванием представлено в табл. 4.

Как видно из табл. 4, среди пациенток со злокачественным заболеванием преобладали больные с преинвазивным РМЖ.

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

Стадия	Число больных	
	абс.	%
TisN0M0	18	37,5
T1micN0M0	15	31,25
T1	12	25
T4	3	6,25
Всего	48	100

### Результаты

В ряде случаев при УЗКТ в зонах, соответствующих расположению групп микрокальцинатов на маммограммах, определялись участки патологических изменений. К ним относили зоны сниженной эхогенности с визуализацией на этом фоне микрокальцинатов и участки с активной васкуляризацией. Данные изменения трактовали как инвазивный компонент опухолевой ткани. Среди этой категории больных получение неинформативного результата ТАБ было зарегистрировано в 3 (15,78%) наблюдениях. В случае если при выполнении УЗКТ в ткани МЖ не удавалось выявить каких-либо изменений, число неинформативных данных ТАБ возрастало до 60%. В связи с этим целесообразно оценивать показатели информативности ТАБ только в группе пациенток с наличием инвазивного компонента.

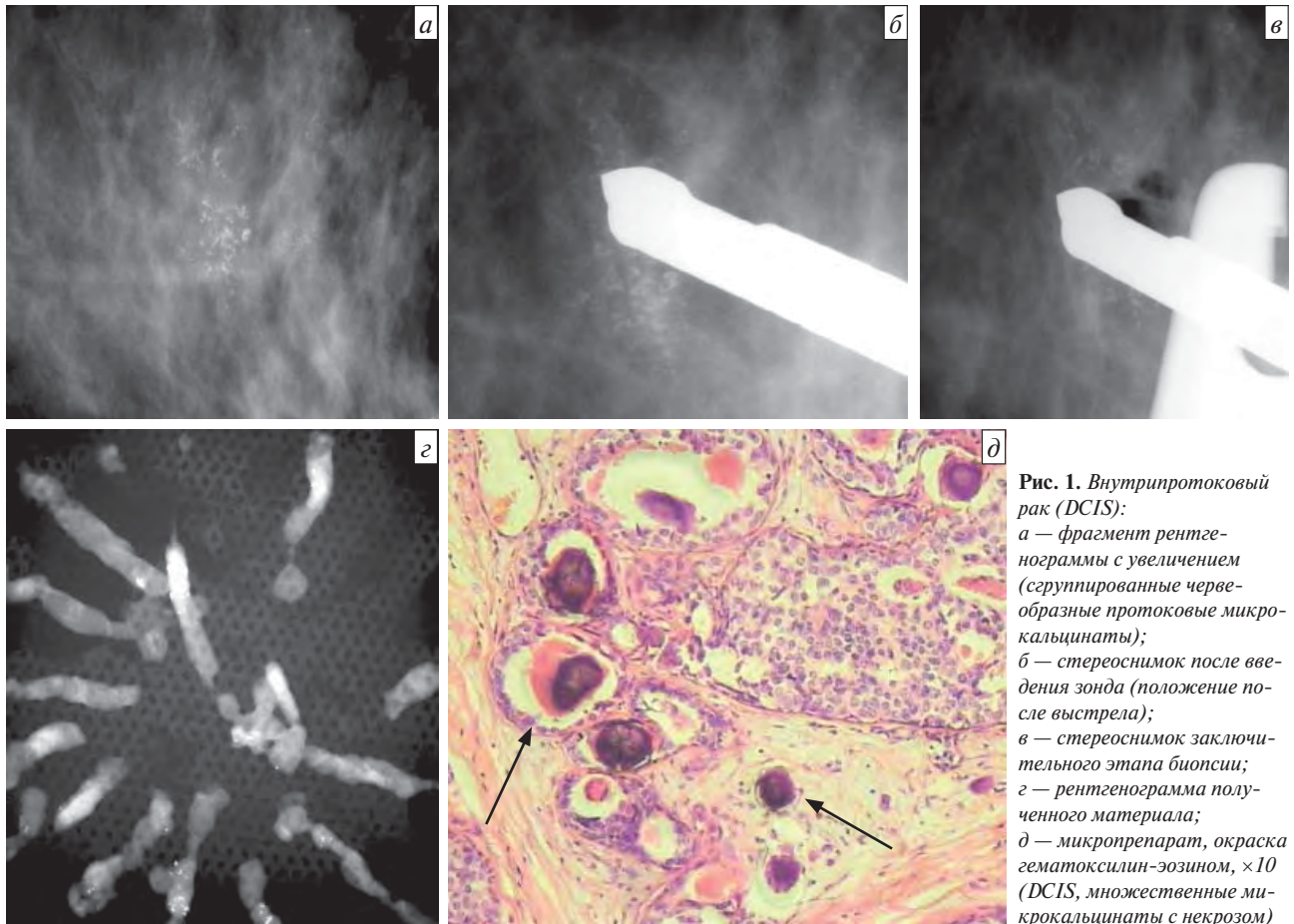
Сопоставление результатов биопсии образований, проявляющихся только наличием микрокальцинатов, отражено в табл. 5.

**Таблица 5.** Оценка операционных характеристик методов биопсии зон скопления микрокальцинатов в ткани МЖ

Показатель информативности	ТАБ (n = 19)	Кор-биопсия (n = 8)	Биопсия со вспомогательным вакуумом (n = 52)
Ответ:			
истинно-положительный	9	3	26
истинно-отрицательный	4	2	25
ложно-отрицательный	3	3	1
ложно-положительный	3	0	0
Чувствительность, %	75	50	96,29
Специфичность, %	57,1	100	100
Точность, %	68,42	62,5	98,08

Данные исследования свидетельствуют о том, что для верификации микрокальцинатов биопсия со вспомогательным вакуумом благодаря своей эффективности является фактически методом выбора (рис. 1).

В 3 случаях имела место неполная оценка гистологической формы РМЖ, когда в результате биопсии был получен DCIS. У этих больных после планового гистологического исследования в МЖ были диагностированы участки инфильтрирующего рака. Для DCIS характерно распространение по протокам далеко за пределы основного очага, а также врастание в прилежащие дольки, которые сохра-



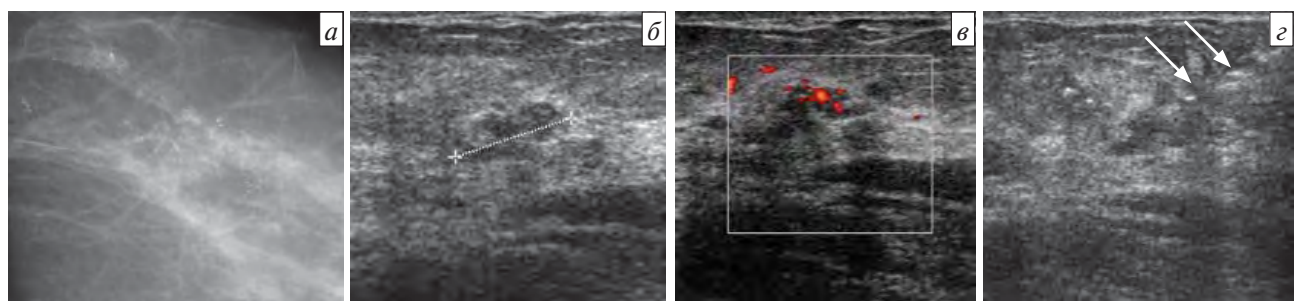
**Рис. 1.** Внутрипротоковый рак (DCIS):  
 а — фрагмент рентгенограммы с увеличением (сгруппированные червеобразные протоковые микрокальцинаты);  
 б — стереоснимок после введения зонда (положение после выстрела);  
 в — стереоснимок заключительного этапа биопсии;  
 г — рентгенограмма полученного материала;  
 д — микропрепарат, окраска гематоксилин-эозином,  $\times 10$  (DCIS, множественные микрокальцинаты с некрозом)

няют свою архитектуру, но содержат в альвеолах резко полиморфные клетки рака. В работах большинства исследователей подчеркивается, что DCIS почти всегда сопровождается инвазивным ростом, но не всегда выявляется при исследовании отдельных участков. Изучение МЖ за пределами зоны биопсии позволяет обнаружить участки микроинвазии у 45–50 % больных [1].

Диагностическая ценность кор-биопсии при микрокальцинатах значительно снижена. Точность этой методики в нашем исследовании не превышала 62,5%. Выполнение кор-биопсии под рентгеноло-

гическим контролем сопровождается более высокой дозовой нагрузкой для пациентки, поскольку перед получением каждого образца ткани необходимо проводить позиционирование иглы с использованием стереотаксических снимков. Следовательно, в случае если микрокальцинаты определяются только при ММГ, получение материала из зоны интереса целесообразнее осуществлять при помощи других более совершенных методик (например, вакуумной биопсии).

В тех ситуациях, когда при УЗКТ визуализируются зоны патологических изменений, соответ-



**Рис. 2.** DCIS: а — фрагмент рентгенограммы с увеличением (злокачественные микрокальцинаты по типу битого камня); б — сонограмма, В-режим (участки сниженной эхогенности); в — сонограмма с использованием режима энергетической доплерографии; г — сонограмма в момент проведения кор-биопсии (позиционирование иглы перед выстрелом)

ствующих расположению микрокальцинатов на маммограммах, для их верификации возможно применение кор-биопсии (рис. 2).

Выполнение ТАБ с целью верификации зон скопления микрокальцинатов практически лишено смысла из-за низких показателей ее информативности. Даже в тех случаях, когда имеется инвазивный компонент опухоли, вероятность получения неинформативного или ложного результата не позволяет рассчитывать на достоверность цитологического заключения.

### Заключение

С учетом представленных сведений о сравнительных возможностях различных видов биопсии

микрокальцинатов МЖ в дооперационной верификации диагноза можно предложить следующий алгоритм обследования:

1) для верификации микрокальцинатов необходимо использовать биопсию со вспомогательным вакуумом со стереотаксической навигацией;

2) в случае если при выполнении УЗКТ удастся отчетливо визуализировать микрообызвествления соответственно расположению их на маммограммах, для верификации диагноза возможно применение кор-биопсии;

3) использование ТАБ для верификации микрокальцинатов считается нецелесообразным из-за высокой вероятности получения неинформативных и ложных результатов.

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Рентгенологическая и сонографическая семиотика доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. Клиническая маммология. Тематический сборник. Под ред. В.П. Харченко, Н.И. Рожковой. М.: СТРОМ, 2005; с. 97–138.
2. Lee C.H., Egglin T.K., Philpotts L.E. et al. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology* 1997;202:849–54.
3. Leifland K., Lagerstedt U., Svane G. Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 522 non-palpable breast lesions. *Acta Radiol* 2003;44(4):387–91.
4. Liberman L., Dershaw D.D., Rosen P.P. et al. Percutaneous removal of malignant mammographic lesions at stereotactic vacuum-assisted biopsy. *Radiology* 1998;206:711–5.
5. Parker S.H., Burbank F. A practical approach to minimally invasive breast biopsy. *Radiology* 1996;200:11–20.
6. Simon J.R., Kalbhen C.L., Cooper R.A. et al. Accuracy and complication rates of US-guided vacuum-assisted core breast biopsy: initial results. *Radiology* 2000;215:694–7.
7. Meyer J.E., Smith D.N., Di Piro P.J. Stereotactic breast biopsy of clustered microcalcifications with a directional, vacuum-assisted device. *Radiology* 1997;204:575–6.
8. Reynolds H.E., Poon C.M., Goulet R.J. et al. Biopsy of breast microcalcification using an 11-gauge directional vacuum-assisted device. *Am J Roentgenol* 1998;171:611–3.
9. Philpotts L.E., Hooley R.J., Lee C.H. Comparison of automated versus vacuum-assisted biopsy methods for sonographically guided core biopsy of the breast. *Am J Roentgenol* 2003;180(2):347–51.
10. Hoortjje L.E., Peeters P.H., Mali W.P. et al. Is stereotactic large-core needle biopsy beneficial prior to surgical treatment in BI-RADS 5 lesions? *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(2):191.
11. Siegmann K.C., Wörsebe A., Fischmann A. et al. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: success, histologic accuracy, patient acceptance and optimizing the BIRADS TM — correlated indication. *Rofo* 2003;175(1):99–104.
12. Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. Практическое руководство. М.: СТРОМ, 2004.
13. Фишер У., Баум Ф., Люфтер-Нагель С. Лучевая диагностика. Заболевания молочных желез. Практическое руководство. Под ред. Б.И. Долгушина. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
14. Ермилова В.Д. Патоморфологическая характеристика опухолей и опухолеподобных заболеваний молочной железы. Клиническая маммология. Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; с. 17–48.

## Органосохраняющие операции при раке молочной железы

Д.Д. Пак, Е.А. Рассказова

МНИОИ им. П.А. Герцена

**Контакты:** Елена Александровна Рассказова rasskaz2@yandex.ru

*Представлен опыт лечения 435 больных раком молочной железы, которым были выполнены органосохраняющие операции с/без пластики. Для реконструкции использовали как собственные ткани пациенток, так и комбинацию с силиконовым эндопротезом. Проанализированы особенности развития рецидива после органосохраняющих операций в зависимости от стадии, метода лечения (хирургический или комбинированный) и гистогенеза опухоли.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, хирургическое лечение, органосохраняющие операции

### ORGAN-PRESERVING SURGERY FOR BREAST CANCER

D.D. Pak, E.A. Rasskazova

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute

*The paper describes the experience in treating 435 breast cancer patients undergoing organ-preserving operations with and without plastic repair. Both the patients' tissues and their combination with a silicone endoprosthesis were used for repair. The specific features of a recurrence were analyzed after organ-preserving surgery depending on the stage, treatment method (surgical or combination) and histogenesis of a tumor.*

**Key words:** breast cancer, surgical treatment, organ-preserving surgery

#### Введение

За последние годы было сделано много важных разработок в хирургическом лечении пациенток с заболеваниями молочной железы.

При начальных стадиях рака молочной железы (РМЖ) возможно выполнение органосохраняющих операций с/без реконструктивно-пластического компонента.

Значение сохранения молочной железы для женщины трудно переоценить. По мере накопления опыта подобных операций сформировалась положительная оценка приемлемости такого подхода к лечению определенных форм РМЖ. В настоящее время применение так называемой консервативной хирургии не вызывает принципиальных возражений.

#### Историческая справка

К органосохраняющим относятся следующие операции:

- туморэктомия;
- лампэктомия;
- секторальная резекция молочной железы ± подмышечная лимфаденэктомия;

- радикальная резекция (РР) молочной железы — удаление от 1/8 до 2/3 железы, квадрантэктомия — удаление 1/4, гемимаммэктомия — 1/2 части железы;

- субтотальная РР молочной железы — удаление от 75 до 90 % ткани железы с лимфатическими узлами (ЛУ) подмышечной, подключичной и подлопаточной областей с сохранением сосково-ареолярного комплекса и переходной складки [1–4].

Во времена Холстеда идеи органосохраняющей хирургии были бы бессмысленны и даже опасны в силу того, что большинство выявляемых тогда опухолей превышало 8 см в диаметре, что соответствует современной III стадии. Не случайно при выполнении операций, меньших по объему, чем радикальная мастэктомия по Холстеду, частота развития локальных рецидивов в те годы достигала 80 %.

Двадцать лет назад лишь 10–12 % женщин, больных РМЖ, на момент выявления имели опухоль < 2 см в диаметре. В настоящее время в странах, где проводят системный маммографический скрининг, приблизительно у 40 % пациенток, получивших лечение по поводу РМЖ, диагностируют новообразования минимальных размеров.



Однако в Российской Федерации до сих пор существует необъяснимый консерватизм, когда органосохраняющие операции не выполняют даже при начальных стадиях РМЖ или, наоборот, широко применяют данное вмешательство с превышением показаний к нему, следствием чего является высокая частота развития местных рецидивов (20,7% за 3 года; М.Н. Добренский, 2004).

Органосохраняющее лечение РМЖ впервые было осуществлено в 1927 г. в Германии J. Hirsch.

РР молочной железы является органосохраняющей операцией, в объем которой входит удаление сектора молочной железы вместе с опухолью, части подлежащей фасции большой грудной мышцы (БГМ), а также подключичной, подмышечной, подлопаточной клетчатки с ЛУ в едином блоке. При этой операции удаляют не менее 1/4 или 1/3 молочной железы с отступом 3–3,5 см от пальпируемого края опухоли. При локализации опухоли в медиальных отделах молочной железы РР может быть выполнена из 2 разрезов кожи — на молочной железе и в подмышечной области. Операцию проводят в сочетании с обязательным интраоперационным морфологическим исследованием соскобов с краев резекции молочной железы.

В РФ подобное оперативное вмешательство впервые было выполнено в 1976 г.

В мире наиболее часто используемыми вариантами органосохраняющих операций являются лампэктомиа (секторальная резекция с подмышечной лимфаденэктомией) и квадрантэктомиа (РР).

Рандомизированное исследование результатов обеих этих операций было проведено в 1990 г. В исследование включали больных с максимальным размером опухоли до 2,5 см ( $n = 705$ ). Все пациентки были подвергнуты послеоперационному облучению. Частота развития отдаленных метастазов и показатели выживаемости больных в группах оказались идентичными, однако у пациенток, перенесших лампэктомию, местные рецидивы возникали достоверно чаще, чем у больных, оперированных в объеме квадрантэктомии: 7% против 2,2% случаев соответственно [5].

Рандомизированное исследование хирургического консервативного лечения РМЖ было выполнено в институте Густава Русси в период с 1972 по 1979 г. В исследование вошли 179 пациенток. Сравнивали результаты лечения после радикальной мастэктомии и локального иссечения опухоли, дополненного нижней диссекцией подмышечных ЛУ и послеоперационным облучением молочной железы (опухоли T1–2N0–1). Через 5 лет после окончания лечения статистически достоверных отличий по показателям выживаемости и частоте возникновения рецидивов между группой больных, подвер-

гавшихся консервативному лечению, и группой после мастэктомии (84 и 72% соответственно) не отмечено, развитие местных рецидивов зафиксировано в 6 и 10% случаев.

В 1976 г. в США начала работать программа NSABP. Результаты 10-летнего наблюдения за несколькими тысячами пациенток послужили доказательством того, что локальное удаление первичной опухоли с последующим облучением в высоких дозах оставшейся части молочной железы обеспечивает такие же показатели выживаемости, как и при выполнении мастэктомии. Однако речь идет об отобранных больных с хорошо отграниченными первичными опухолями без метастазов или с единичными метастазами в регионарные ЛУ, т. е. о пациентках с I–IIA стадией РМЖ.

U. Veronesi et al. [5], проанализировавшие результаты лечения 1973 больных со средней продолжительностью наблюдения 82 мес, пришли к выводу, что при размере опухоли до 2–2,5 см вполне возможно проведение органосохраняющего лечения. В группах пациенток, оперированных в объеме радикальной мастэктомии по Холстеду, квадрантэктомии с лучевой терапией (ЛТ), лампэктомии с ЛТ и квадрантэктомии без облучения, показатели общей выживаемости не различались; частота развития местных рецидивов после лампэктомии с ЛТ и квадрантэктомии без облучения была значительно выше, чем после квадрантэктомии с облучением и радикальной мастэктомии.

Возникновение местных рецидивов зависит не только от объема вмешательств, но от гистологического строения опухоли. Так, P. Holland et al. (1995) отметили более высокую частоту развития местных рецидивов при протоковом инвазивном раке с преобладанием внутрипротокового компонента. Параллельно с этим R. Arriagada et al. (1996), проанализировавшие результаты органосохраняющих операций, установили, что развитие местного рецидива не приводит к повышению риска диссеминации заболевания и ухудшению выживаемости.

В большинстве рандомизированных исследований убедительно доказано, что при тщательном отборе больных в группы для проведения органосохраняющего лечения показатели их выживаемости не уступают таковым в группах пациенток, перенесших радикальную мастэктомию.

В случае больших размеров молочной железы коррекции удаленного ее объема не требуется, при небольшом объеме молочной железы может понадобиться реконструкция, обычно аутоотканями пациентки. Речь идет о соотношении объемов удаляемой и неудаляемой частей молочной железы. При относительно больших размерах опухоли и неболь-

шом объеме молочной железы реконструктивный этап становится необходимым [6–9].

Критический анализ клинического материала в свете новых представлений о биологии РМЖ как о первично диссеминированной патологии привнес в лечение этого заболевания приоритетность методов общего противоопухолевого воздействия — лекарственной терапии, а также определил необходимость применения новых технологических методов ЛТ наряду с сокращением объема хирургических вмешательств. Это позволило получить идентичные (а в ряде случаев превосходящие) отдаленные результаты при значительном улучшении качества жизни больных.

Далее хотелось бы остановиться на особенностях возникновения местного рецидива РМЖ. Одни авторы считают рецидив только местным процессом, другие полагают, что его развитие предшествует генерализации онкологического процесса. Последние исходят из того, что рецидивная опухоль является источником диссеминации или к началу лечения болезнь была уже распространенной, а местный рецидив послужил маркером активации опухолевого процесса. Это заключение справедливо только для адекватно выполненного оперативного вмешательства, результатом которого является отсутствие опухоли по краям резекции.

По данным F. Meric (2003), наличие так называемых позитивных краев резекции является не только фактором, повышающим вероятность возникновения местного рецидива. У больных с позитивными краями в 3,7 раза увеличивается риск развития отдаленных метастазов и в 3,9 раза — вероятность смерти от РМЖ по сравнению с данными показателями у пациенток, не имеющих элементов опухоли по краю резекции. Еще один негативный фактор при органосохраняющих операциях — наличие опухолевых клеток в перитуморальных сосудах. Данный фактор напрямую связан с отдаленным метастазированием и при отсутствии адъювантной химиотерапии (ХТ) повышает риск развития отдаленных метастазов у больных независимо от объема оперативного пособия на молочной железе.

При инвазивном протоковом раке частота возникновения раковой эмболии в кровеносных сосудах колеблется от 21 до 75%, экстрамуральную эмболию выявляют у 25% пациенток, при этом в 91–100% случаев у данных больных наблюдается метастатическое поражение ЛУ. Одни авторы считают инвазию кровеносных сосудов плохим прогностическим признаком только при поражении  $\geq 2$  ЛУ, другие полагают, что прогностическое значение этого фактора играет роль лишь при отсутствии метастазов в ЛУ. Отмечено, что при отсутствии метастазов в ЛУ риск развития рецидива у больных с инвазией сосудов в ткани железы в 4,7

раза выше по сравнению с таковым в группе пациенток, не имеющих данного признака. При наличии инвазии сосудов в ткани железы частота возникновения рецидивов составляет от 14 до 29,5% [8, 10]. Факторы, увеличивающие риск развития местного рецидива, представлены в табл. 1.

Появление рецидивов чаще происходит в первые годы после проведенного лечения: по сведениям R. Bassler [9], у 68% больных рецидивы были выявлены в течение первых 2 лет. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, наибольшее число рецидивов возникает в первые 3 года (у 77% больных), при этом у 55,6% из них отсутствуют регионарные и отдаленные метастазы, а у 25,5% — размер первичного опухолевого узла не превышает 2 см. Среди морфологических факторов, провоцирующих развитие рецидивов, наибольшее значение имеют наличие в опухоли компонента инвазивного долькового или инвазивного протокового рака с преобладанием внутрипротокового компонента (32% больных), множественность зачатков рака (19%), III степень

Таблица 1. Факторы, повышающие вероятность развития местного рецидива

Фактор	Частота развития местного рецидива
Размер опухоли > 2 см	В 1,64 раза выше (T. Whelan et al., 1994)
Мультицентрический рост	В 2,7 раза выше (E. Touboul et al., 1999)
Распространенный внутрипротоковый рост	В 2,6 раза выше (E. Touboul et al., 1999); в 4,1 раза выше (A.C. Voogd et al., 1999); 0% при негативных краях (C. Leong et al., 2004)
Позитивные края резекции	25% за 10 лет (C. Leong et al., 2004); 33–40% без буста; 4–12% с бустом 18–20 Гр (C.A. Perez, 2003)
N+	46,5% против 29,2% (N-) без ЛТ за 10 лет (ЕВСТСГ, 2005)
Возраст до 35–40 лет	19% (J.M. Kurtz et al., 1998); в 3,15 раза больше (E. Touboul et al., 1999); в 2,9 раза больше (A.C. Voogd et al., 1999)
Наследственный РМЖ	30% при 10-летнем наблюдении (C. Seynaeve et al., 2004); аналогична таковой у больных без отягощения наследственности (G. Vlastos et al., 2004)
Мутация генов BRCA1 или BRCA2	Ипсилатеральный — 49%, контралатеральный — 42% за 12 лет (B.G. Haffty et al., 2002)
Отсутствие ЛТ	В 3 раза выше (ЕВСТСГ, 2005)

злокачественности (более чем у 1/3), раковая эмболия лимфатических сосудов (20 %).

Показанием для проведения ЛТ всего объема молочной железы является широко распространенное мнение о том, что РМЖ часто бывает мультицентричным. Исследования Nijmegen показали, что истинно мультицентрический рост, определяемый как 2 очага рака и более, не связанные между собой, встречается менее чем у 10 % больных. До 85 % местных рецидивов развиваются в том же квадранте, в котором была первичная опухоль. Случаи, в которых рецидив возникает в не пораженных ранее квадрантах молочной железы, являются примерами первичной множественности. Доказано, что облучение всей молочной железы способствует предотвращению развития истинного местного рецидива в исходно пораженном квадранте молочной железы, но не предотвращает возникновение новых очагов опухолевого роста в других квадрантах той же железы.

Описанные наблюдения послужили основанием для разработки альтернативы длительному курсу послеоперационной дистанционной ЛТ на весь объем железы — метода ускоренного частичного облучения молочной железы (УЧО) — послеоперационного облучения только пораженного квадранта (ложе опухоли) укрупненными или крупными фракциями. Одним из вариантов УЧО является мультикатетерная внутритканевая ЛТ в режиме высокой мощности дозы, разовая очаговая доза 3,5–4 Гр 2 раза в день на протяжении недели до суммарной очаговой дозы 32–36 Гр. При соблюдении показаний к проведению данной методики ЛТ благодаря УЧО можно получить результаты, аналогичные таковым при тотальном облучении молочной железы (ежегодная доля местных рецидивов на протяжении как минимум 3 лет наблюдения составила 0,4–4,9%). Применение данной методики не приводит к ухудшению косметического эффекта операции, ранних осложнений не выявлено [11].

### Материалы и методы

В отделении общей онкологии МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2000 по 2006 г. было выполнено 438 РР с/без пластики молочной железы. Общее число больных составило 435, у 3 пациенток был диагностирован синхронный РМЖ, во всех 3 случаях выполнена двусторонняя РР. Средний возраст больных — 52 года.

Всем пациенткам проводили РР — удаление 1/4 или 1/3 молочной железы с опухолевым узлом и фасцией БГМ и выполняли подмышечно-подключично-подлопаточную лимфаденэктомию.

При наличии выраженной асимметрии молочных желез осуществляли одномоментное восста-

новление молочной железы. Для реконструкции использовали аутоотканы (БГМ, фрагмент широчайшей мышцы спины — ШМС) или комбинированную пластику (ШМС с силиконовым эндопротезом) (табл. 2).

Таблица 2. Варианты операций

Вид операции	Число операций (%)
РР	231 (52,7)
РР + пластика БГМ	93 (21,2)
РР + пластика ШМС	102 (23,3)
РР + пластика ШМС + эндопротез	6 (1,4)
РР + пластика ШМС + БГМ	6 (1,4)
Итого	438 (100)

Для устранения деформации молочной железы при удалении внутренних квадрантов осуществляли перемещение тканей железы с фиксацией перемещенных тканей по разным методикам для заполнения дефекта молочной железы.

По стадиям пациентки были распределены следующим образом: 0 стадия — 5 (1,1 %), I стадия — 181 (41,3 %), IIА — 154 (35,3 %), IIВ — 44 (10 %), IIIА — 51 (11,6 %), IIIВ — 1 (0,2 %), IIIС — 2 (0,5 %).

ЛТ получали 296 (67,6 %) пациенток. ЛТ не была проведена при 0 стадии у 5 (100 %) больных, при I стадии — у 108 (59,7 %), при IIА — у 27 (17,5 %), при IIВ — у 1 (2,3 %), при IIIА — у 1 (1,9 %) пациентки (табл. 3).

Таким образом, ЛТ не проводили при размере опухолевого узла 1 см, при наличии благоприятных

Таблица 3. Назначение ЛТ в зависимости от стадии РМЖ при выполнении РР

Стадия РМЖ	Число больных (%)	
	не получавшие ЛТ	получавшие ЛТ
0 (TisN0M0)	5 (100)	—
I (T1N0M0)	108 (59,7)	73 (40,3)
IIА (T2N0M0, T1N1M0)	27 (17,5)	127 (82,5)
IIВ (T2N1M0)	1 (2,3)	43 (97,7)
IIIА (T1–3N1–2M0)	1 (2)	50 (98)
IIIВ (T4bN0–2M0)	—	1 (100)
IIIС (T1–3N3M0)	—	2 (100)
Итого	142 (32,4)	296 (67,6)

прогностических факторов (инвазивный протоковый рак I степени злокачественности, тубулярный, слизистый рак, положительные рецепторы эстрогенов и прогестеронов), в возрастной группе пациентов  $\geq 60$  лет.

В 296 случаях ЛТ была проведена в послеоперационном периоде и включала облучение молочной железы (суммарная очаговая доза — 56 Гр), послеоперационного рубца (дополнительно 10 Гр), регионарных (над-, подключичных, подмышечных, парастернальных) зон (46 Гр).

Кроме ЛТ, в зависимости от стадии РМЖ и данных гистологического и иммуногистохимического исследований назначали курсы поли-ХТ (ПХТ) и гормонотерапии (ГТ), дополнительно осуществляли выключение функции яичников у пациенток с сохраненной менструальной функцией при наличии у них гормонопозитивного РМЖ. Только хирургическое лечение было выполнено 23,6% больным (табл. 4).

**Таблица 4.** Хирургическое лечение

Вид лечения	Число операций (%)
Операция	104 (23,7)
Операция + ГТ	30 (6,9)
Операция + ПХТ	8 (1,8)
Операция + ЛТ	129 (29,5)
Операция + ЛТ + ПХТ	99 (22,6)
Операция + ЛТ + ПХТ + ГТ	33 (7,5)
Операция + ЛТ + ГТ	35 (8)
Всего	438 (100)

Нами были проанализированы рецидивы, развившиеся в оставшейся части молочной железы у 435 больных. В течение 5-летнего срока наблюдения диагностировано 10 (2,3%), 10-летнего — 19 (4,4%) рецидивов. Сроки возникновения рецидивов составили от 1,5 до 9 лет (табл. 5). В 1 случае в оставшейся части молочной железы в области сосково-ареолярного комплекса верифицирован

**Таблица 5.** Возникновение рецидивов

Срок	Число рецидивов
До 3 лет	3
3–5 лет	7
5–9 лет	9
Всего	19

рак Педжета, и в 1 наблюдении в дальнейшем зарегистрировано развитие карциносаркомы. Одновременное появление рецидива и отдаленных метастазов зафиксировано в 6 случаях.

Ниже представлены данные о рецидивах РМЖ, развившихся в оставшейся части молочной железы в зависимости от стадии у пациенток, не получавших (табл. 6) и получавших (табл. 7) ЛТ.

**Таблица 6.** Рецидивы РМЖ в оставшейся части молочной железы в зависимости от стадии у больных, не получавших ЛТ

Стадия РМЖ	Число пациенток	Число рецидивов (%)
I (T1N0M0)	108	4 (3,7)
IIA (T2N0M0, T1N1M0)	27	3 (11,1)
IIВ (T2N1M0)	1	1 (100)
Всего	136	8 (5,9)

**Таблица 7.** Рецидивы РМЖ в оставшейся части молочной железы в зависимости от стадии у больных, получавших ЛТ

Стадия РМЖ	Число пациенток	Число рецидивов (%)
I (T1N0M0)	73	3 (4,1)
IIA (T2N0M0, T1N1M0)	127	2 (1,6)
IIВ (T2N1M0)	43	1 (2,3)
IIIA (T1–3N1–2M0)	50	5 (10)
Всего	293	11 (3,8)

При изучении зависимости возникновения рецидива от гистогенеза опухоли обнаружена следующая закономерность: инфильтративный протоковый рак II степени злокачественности диагностирован в 7 случаях, III степени — в 5, комбинированный рак — в 3, инфильтративный дольковый — в 2, рак Педжета — в 1, слизистый рак — в 1, без гистологического определения (IV степень лечебного патоморфоза) — в 1. В 4 наблюдениях неблагоприятными прогностическими морфологическими признаками развития рецидива были присутствие раковых эмболов в сосудах вблизи опухолевого узла, рост инвазивного рака, наличие карциномы *in situ* вблизи опухолевого узла.

В дальнейшем лечение рецидивов осуществляли следующим образом. У 8 пациенток была удалена оставшаяся часть молочной железы, в 5 случаях — в сочетании с интраоперационной фотодинамиче-

ской терапией. Еще 5 больным было выполнено подкожное удаление молочной железы с первичной реконструкцией (в связи с возможностью осуществления данного вмешательства и настойчивыми просьбами пациенток). Одна пациентка не получила оперативное пособие по причине одномоментной диагностики множественных отдаленных метастазов, ей были проведены курсы ПХТ.

В 4 наблюдениях возникновение рецидивов было зарегистрировано у женщин молодого возраста (до 40 лет), в 15 — у пациенток старше 40 лет. При этом число больных в возрасте до 40 лет составило 34, старше 40 лет — 400. Таким образом, у пациенток молодого возраста отмечен более высокий риск развития рецидива по сравнению с таковым у больных старшего возраста — 11,8 и 3,8% соответственно, разница статистически достоверна.

### Выводы

1. В течение 5-летнего наблюдения за больными РМЖ, перенесшими органосохраняющее лечение, развитие рецидивов было зафиксировано в 10 (2,3%) случаях.

2. Частота возникновения рецидивов зависит от стадии РМЖ, возраста пациенток, гистогенеза опухоли. При сочетании неблагоприятных прогностических факторов следует прибегать к выполнению повторной операции на молочной железе.

3. Послеоперационное облучение оставшейся части молочной железы не оказало достоверного влияния на частоту развития рецидива, однако время до его возникновения увеличилось на 3—4 года.

4. В связи с тем что исследование не было рандомизированным, выводы могут быть только предварительными.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Джатой И., Кауфман М., Пети Ив Жан. Атлас хирургии молочной железы. М., 2009.
2. Дружков О.Б., Гатауллин И.Г., Дружков Б.К., Дружков М.О. Подкожная радикальная резекция. IX Международный конгресс, Казань, 2009.
3. Кампова-Полевая Е.Б., Чистяков С.С. Клиническая маммология. Современное состояние проблемы. М., 2006.
4. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пачес А.И. Атлас онкологических операций. М, 2008.
5. Veronesi U., Volterrani F., Luini A. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. Eur J Cancer 1990;26(6):671—3.
6. Дмитриев А.А. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.
7. Пак Д.Д. Органосохраняющие, функционально-щадящие и реконструктивно-пластические операции при комбинированном лечении больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998.
8. Портной С.М., Лактионов К.П., Коротких И.Ю. и др. Органосохраняющие операции при раке молочной железы. Конференция Онкохирургия-2010 «В будущее через новые технологии», 31 мая — 2 июня, 2010. М., 2010.
9. Bassler R. Pathologic und klassifikation maligner Mammatumoren. Z Arztl Fortbild 1991;85(20):973—80.
10. Kurtz J.M., Jacquemier J., Amalric R. et al. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. Ann Surg 1990;212:38—44.
11. Тер-Арутюнянц С.А., Осипов В.В., Аксененко А.В., Полюшкин Д.В. Ускоренное частичное облучение молочной железы в плане комбинированного лечения: альтернатива традиционному курсу дистанционной лучевой терапии? Конференция Онкохирургия-2010 «В будущее через новые технологии», 31 мая — 2 июня, 2010. М., 2010.

## Комбинированная химиотерапия в лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга и плохим прогнозом

Д.Р. Насхлеташвили, А.Х. Бекашев, В.А. Алешин, Д.М. Белов, Е.А. Москвина, Е.Г. Чмутин  
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили [Nas-david@yandex.ru](mailto:Nas-david@yandex.ru)

Стандартным методом лечения больных раком молочной железы (РМЖ) с метастатическим поражением головного мозга служит лучевая терапия (ЛТ). Все пациентки ( $n = 15$ ) на момент выявления у них метастазов в головном мозге ранее уже получали химиотерапию (ХТ) по поводу основного заболевания. Серьезную проблему представляет разработка эффективных режимов ХТ для использования у больных с рецидивом метастазов в головном мозге, ранее получавших ЛТ на область головного мозга. Комбинированная ХТ с включением гемцитабина и цисплатина продемонстрировала высокую эффективность (полные и частичные регрессии достигнуты в 47,7% случаях) и удовлетворительные показатели выживаемости (медиана — 10 мес) в группе пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг и плохим прогнозом.

**Ключевые слова:** мозг, метастазы, рак молочной железы, химиотерапия

### Combination chemotherapy in the treatment of breast cancer patients with metastatic brain involvement and a poor prognosis

D.R. Naskhletashvili, A.Kh. Bekyashev, V.A. Aleshin, D.M. Belov, E.A. Moskvina, E.G. Chmutin  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Radiotherapy (RT) is a standard treatment for breast cancer (BC) patients with metastatic brain involvement. All patients ( $n = 15$ ) had already received chemotherapy (CT) for the underlying disease when they were found to have brain metastases. To develop effective CT regimens for patients with recurrent brain metastases, who have received RT to the brain, is a serious problem. Combination CT with gemcitabine and cisplatin showed a high efficacy (complete and partial regressions were achieved in 47.7% of cases) and fair survival rates (median 10 months) in a group of patients with BC brain metastases and a poor prognosis.

**Key words:** brain, metastases, breast cancer, chemotherapy

#### Введение

Метастазы в головной мозг выявляют у 10–20% больных раком молочной железы (РМЖ). В общей группе пациенток с метастатическим поражением головного мозга РМЖ занимает 2-е место, уступая только раку легкого. При аутопсии метастазы в головной мозг диагностируют в 30% случаев [1, 2].

Лучевая терапия (ЛТ) на область головного мозга является стандартным методом лечения больных с метастатическим поражением головного мозга. Режим лечения включает 14 фракций по 2,5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 35 Гр (или 10 фракций по 3 Гр до СОД 30 Гр). Применение ЛТ способствует снижению неврологического дефицита и уменьшению зависимости от стероидов. У большинства (60%) больных удается достичь эффективного эффекта в головном мозге (полная или частичная регрессия опухоли). Использование ЛТ

позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни больных РМЖ с 2–3 (пациентки, получающие симптоматическую терапию стероидами) до 4,2–6,5 мес. Прогностически значимыми факторами являются состояние больной (по шкалам Карновского или ECOG) и наличие экстракраниальных метастазов [3–5].

При обнаружении солитарных метастазов в головном мозге (при отсутствии метастазов в другие органы) методом выбора на I этапе лечения является хирургическое удаление метастатического узла с последующим проведением ЛТ и химиотерапии (ХТ) [6]. При наличии множественных метастазов в головной мозг хирургическое удаление метастазов осуществляют на основании клинико-рентгенологических показаний (выраженный неврологический дефицит, масс-эффект опухоли, угроза вклинения, ликвородинамические нарушения).

С учетом низких результатов выживаемости на данном этапе проводят исследования по изучению применения различных химиопрепаратов и схем комбинированной ХТ у пациенток с метастазами РМЖ в головной мозг. Проблема лечения больных РМЖ с метастазами в головной мозг осложняется тем, что большинство из них ранее уже получали ХТ в связи с основным заболеванием, до прогрессирования опухолевого процесса в головном мозге. В настоящее время в мире также отсутствуют стандарты ХТ в лечении тяжелой группы пациенток с РМЖ, ранее уже получавших ЛТ по поводу метастатического поражения головного мозга.

### Материалы и методы

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН начиная с 2006 г. проводится исследование по изучению эффективности ХТ по схеме гемцитабин + цисплатин у больных РМЖ с метастазами в головной мозг. Схема лечения выглядит следующим образом: гемцитабин в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни + цисплатин — 50 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни. Курсы ХТ проводили каждые 3–4 нед. В исследование были включены 15 больных РМЖ. Средний возраст пациенток составил 51 год (от 40 до 58 лет). Соматический статус больных по шкале ECOG был следующим: 1 балл — у 11, 2 балла — у 4 пациенток. Все больные ранее получали 1–3 линии ХТ. Двенадцати из 15 пациенток в прошлом уже проводили ЛТ на область головного мозга в связи с метастатическим его поражением. Семь больных ранее перенесли нейрохирургическое лечение (по

клиническим показаниям) по поводу метастазов в головной мозг.

У 2 пациенток, включенных в исследование, было изолированное поражение головного мозга, в 13 случаях отмечено сочетание метастазов в головной мозг с метастазами в другие органы.

### Результаты

У 2 (13,3%) больных, по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением, достигнута полная регрессия метастазов в головной мозг. В 1 (7,7%) из 13 случаев имела место полная регрессия экстракраниальных проявлений заболевания. У 6 (40%) пациенток достигнута частичная регрессия метастазов в головной мозг и у 4 (30,8%) — частичная регрессия экстракраниальных метастазов. В 6 (40%) наблюдениях зафиксирована стабилизация опухолевого процесса в головном мозге и в 6 (46,1%) — стабилизация экстракраниальных метастазов. Медиана времени до прогрессирования в общей группе больных составила 8 мес, медиана общей выживаемости — 10 мес. Одногодичная выживаемость больных достигала 46,7% [7–10].

### Заключение

Предварительные результаты по изучению применения схемы ХТ с включением гемцитабина и цисплатина в лечении больных РМЖ с метастазами в головной мозг свидетельствуют о высокой эффективности использования данного режима терапии в группе пациенток с плохим прогнозом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chang E., Lob S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist* 2003;8(5):398–410.
2. Lin N.U., Bellon J.R., Winer E.P. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608–17.
3. Bezjak A., Adam J., Barton R. et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. *Eur J Cancer* 2002;38:487–96.
4. Khuntia D., Brown P., Li J. et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol* 2006;24:1295–304.
5. Tsao M.N., Lloyd N., Wong R. et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003869.
6. Насхлеташвили Д.Р., Чмутин Г.Е., Карахан В.Б. и др. Современные программы комплексного лечения метастазов злокачественных опухолей в головном мозге с включением химиотерапии, нейрохирургии и лучевой терапии. *Материалы V съезда нейрохирургов России, Уфа, 22–25 июня 2009 г.*; с. 286–7.
7. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бычков М.Б. и др. Химиотерапия в нейроонкологии. *Вестн Мос Онкол Общ* 2009;(4):4–7.
8. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бычков М.Б. и др. Современные возможности химиотерапии больных раком молочной железы с метастазами в головной мозг. *Материалы VI международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы», конференция «Белые ночи», Санкт-Петербург, 17–19 июня 2009 г.*; с. 51–4.
9. Насхлеташвили Д.Р., Чмутин Г.Е., Карахан В.Б. и др. Роль химиотерапии в комплексном лечении больных с метастатическим поражением головного мозга. *Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2009;20(2 Прил 1):95–6.
10. Насхлеташвили Д.Р., Чмутин Г.Е., Карахан В.Б. и др. Современные возможности химиотерапии больных с метастазами рака легкого и рака молочной железы в головном мозге. *Материалы VIII всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения», Санкт-Петербург, 22–24 апреля, 2009 г.*; с. 279–80.

## Адъювантная гормонотерапия у больных локализованным раком молочной железы в постменопаузе: надежда и реальность

**В.И. Борисов**

Онкологический клинический диспансер № 1, Москва

**Контакты:** Василий Иванович Борисов [okd1@mosgorzdrav.ru](mailto:okd1@mosgorzdrav.ru)

*Рассмотрена клиническая эффективность адъювантной гормонотерапии у больных операбельным раком молочной железы в международных рандомизированных многоцентровых исследованиях. Показано, что применение ингибиторов ароматазы по сравнению с использованием тамоксифена позволяет значительно улучшить безрецидивную выживаемость, снизить риск развития отдаленных метастазов и рака контралатеральной молочной железы.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ингибиторы ароматазы, тамоксифен, адъювантная терапия

### Adjuvant hormone therapy in postmenopausal patients with locally advanced breast cancer: hope and reality

**V.I. Borisov**

Clinical Oncology Dispensary One, Moscow

*The clinical efficiency of adjuvant hormone therapy has been considered in patients with operable breast cancer in international randomized multicenter studies. The use of aromatase inhibitors versus tamoxifen is shown to considerably improve relapse-free survival and to reduce the risk of distant metastases and contralateral breast cancer.*

**Key words:** breast cancer, aromatase inhibitors, tamoxifen, adjuvant therapy

В XXI в. представления о злокачественных опухолях подверглись резким изменениям в результате изучения молекулярно-генетических характеристик различных новообразований и их влияния на трансформацию нормальных клеток в злокачественные, инвазию, метастазирование, чувствительность к противоопухолевым препаратам и прогноз жизни [1].

Рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенной опухолью. Эта гетерогенность обусловлена не только и не столько гистологическими вариантами опухоли, сколько молекулярно-биологическими и генетическими факторами, определяющими течение болезни и прогноз.

В настоящее время выделяют несколько подтипов РМЖ с учетом молекулярно-генетических характеристик и профиля генной экспрессии, в частности люминальный А (позитивный по рецепторам эстрогена — РЭ<sup>+</sup>, низкой степени злокачественности), люминальный В (РЭ<sup>+</sup>, высокой степени злокачественности), базальноподобный, не экспрессирующий рецепторы стероидных гормонов, а также Her-2<sup>-</sup> (часто трижды негативный) и Her-2<sup>+</sup> РМЖ [2].

Кроме молекулярно-генетических характеристик опухоли, необходимо учитывать и другие па-

раметры, такие как гистологическая степень злокачественности, наличие маркеров пролиферации (Ki-67), поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ), менструальный статус и возраст [3, 4].

Следует отметить, что на сегодняшний день для лечения РМЖ предложено большое число схем лекарственного лечения, но даже проведение рандомизированных исследований не решило многих поставленных задач.

В табл. 1 представлены данные мировых рандомизированных исследований, проведенных в 1985–2000 гг. [5].

В результате метаанализа проведенных исследований было показано, что ПХТ имеет преимущество перед МХТ, а использование тамоксифена у пациенток, находящихся в периоде постменопаузы, в течение 5 лет предпочтительнее, чем короткий (до 2 лет) курс применения препарата. Лекарственное выключение функции яичников у менструирующих больных и овариэктомия одинаковы по клинической результативности, однако в первом случае зафиксировано значительно меньшее число тяжелых осложнений. Кроме того, у молодых пациенток после осуществления лекарственного выключения функции яичников в последующем возможно ее восстановление, а при бла-



**Таблица 1.** Данные рандомизированных исследований

Адьювантная лекарственная терапия	Число исследований	Число больных / смертей
МХТ или контроль	14	3994/2114
ПХТ или контроль	60	28 764/10 173
Длительный или короткий курс ХТ	11	6125/2567
Тамоксифен 1–2 года или контроль	44	33 209/13 914
Тамоксифен 5 лет или контроль	12	15 017/4071
Длительный и короткий курс тамоксифена	15	32 047/5984
Овариэктомия или контроль	15	6506/3006
Лекарственное выключение функции яичников или контроль	6	4807/832
Всего	194	144 939/46 705

**Примечание.** МХТ — монохимиотерапия, ПХТ — полихимиотерапия, ХТ — химиотерапия.

гоприятных факторах прогноза — восстановление и детородной функции.

Использование тамоксифена в адьювантном режиме у больных с наличием РЭ, находящихся в периоде постменопаузы, является стандартом лечения уже на протяжении 30 лет [6, 7].

Применение тамоксифена в адьювантном режиме приводило к повышению общей выживаемости, снижению риска развития рецидива болезни и риска возникновения рака в контралатеральной молочной железе [8]. При длительном приеме тамоксифена были отмечены серьезные осложнения в виде развития тромбоемболий, нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы, зрения и повышения риска возникновения рака эндометрия (РЭ) [9, 10].

Внедрение в клиническую практику ингибиторов ароматазы (ИА), ключевых ферментов, блокирующих ароматазные ферменты и тем самым предотвращающих превращение андрогенов в эстрогены, в конечном итоге приводило к снижению уровня эстрогенов в организме пациентки. К ним относят нестероидные ИА (анастрозол и летрозол) и стероидный инактиватор (экземестан) [11].

За последнее десятилетие было проведено 10 рандомизированных исследований по использованию ИА в послеоперационном периоде у больных с гормоноположительными опухолями, находящихся в периоде постменопаузы. В данных исследованиях приняли участие около 30 тыс. пациенток [6].

В рандомизированное исследование АТАС (Arimidex or Tamoxifen Alone in Combination) вошли

9366 больных локализованным РМЖ, срок наблюдения составил > 8 лет (100 мес).

Анастрозол по 1 мг ежедневно получали 3125 пациенток, 3116 больных принимали тамоксифен в дозе 20 мг ежедневно. Терапия в обеих группах продолжалась 5 лет. Третью группу составили пациентки, которым одновременно назначали аримидекс и тамоксифен.

После проведения первого анализа результатов лечения в группе больных, одновременно получавших анастрозол и тамоксифен, у 3125 пациенток лечение было прекращено из-за отсутствия преимуществ в эффективности использования комбинированной терапии по сравнению с применением монотерапии тамоксифеном.

Число больных со стероидными положительными рецепторами в группах анастрозола и тамоксифена было практически одинаковым — 2618 и 2578 соответственно. Установлено, что использование аримидекса в отличие от тамоксифена сопровождалось статистически значимым снижением риска развития рецидивов на 24% (относительный риск — ОР 0,76; 95% доверительный интервал — ДИ 0,67–0,87;  $p=0,0001$ ), улучшением показателей безрецидивной выживаемости на 15% (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76–0,94;  $p=0,003$ ), уменьшением риска возникновения отдаленных метастазов на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72–0,97;  $p=0,022$ ) и снижением вероятности развития рака контралатеральной молочной железы на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,42–0,85;  $p=0,0004$ ).

В табл. 2 представлен общий анализ времени до развития рецидива болезни.

Тем не менее общая выживаемость в группах сравнения оказалась одинаковой. При этом зарегистрировано снижение числа летальных исходов после развития рецидива у пациенток, получавших анастрозол, в общей популяции на 9% по сравнению с таковым в группе тамоксифена.

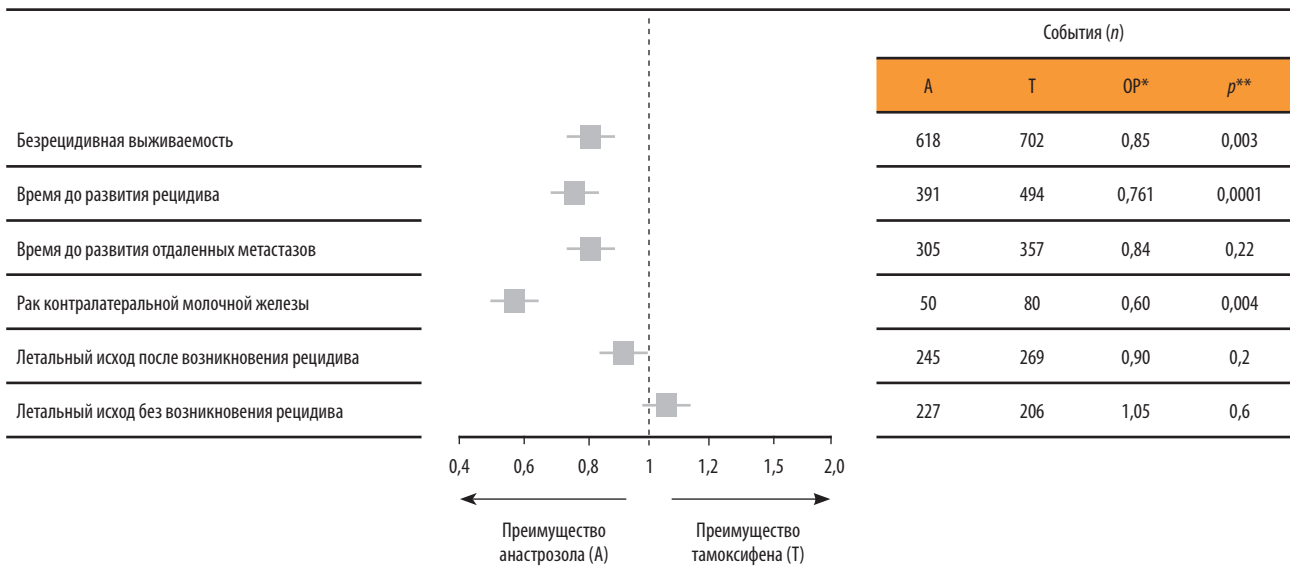
Не вызывает сомнения тот факт, что на выживаемость больных оказывает влияние возникновение не только местного рецидива опухоли, но и метастазов в отдаленные органы, а также развитие опухоли в другой молочной железе. Применение анастрозола сопровождалось достижением ряда преимуществ по всем этим показателям [12].

Побочные и токсические осложнения, отмеченные при использовании анастрозола и тамоксифена, представлены в табл. 3.

Таким образом, применение в адьювантном режиме анастрозола у пациенток с положительными гормональными рецепторами, находящихся в периоде постменопаузы, позволяет значительно улучшить отдаленные результаты лечения без ухудшения качества жизни.

Другим представителем нестероидных ИА является

Таблица 2. Общий анализ времени до возникновения рецидива болезни



\*ОР – относительный риск < 1 преимущество анастрозола.

\*\*p – статистическая значимость.

летрозол. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что летрозол характеризуется большей, чем у анастрозола, активностью ингибирования интрацеллюлярной ароматазы. В клинических исследованиях продемонстрировано значительное подавление активности ароматазы и снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови при использовании летрозолола по сравнению с этими показателями при применении анастрозола [13, 14].

В исследование Британской международной группы BIG-1-98, проведенное в период с 1998 по 2003 г., были включены 8028 пациенток постменопаузального возраста с локализованным РМЖ и гормоноположительным статусом, ранее перенесших радикальную операцию. У 41% больных имелись метастазы в подмышечные ЛУ, у 37% — размер первичной опухоли был > 2 см, 25% пациенток получали адъювантную ХТ.

Таблица 3. Характеристика осложнений, развившихся при лечении анастрозолом и тамоксифеном

Виды осложнений	Число осложнений (%)	
	анастрозол	тамоксифен
Общее число	356 (3,8)	339 (3,6)
Осложнения, связанные с лечением	49 (0,5)	57 (0,6)
РЭ	1 (0,01)	12 (0,13)
Инфаркт миокарда	26 (0,3)	28 (0,3)
Инсульт	22 (0,2)	20 (0,2)
Переломы костей	146 (16)	143 (1,5)

В указанном рандомизированном исследовании было проведено сравнение 4 режимов адъювантной гормонотерапии (ГТ): 1) тамоксифен в дозе 20 мг в течение 5 лет; 2) летрозол — 2,5 мг на протяжении 5 лет; 3) тамоксифен в течение 2 лет с переходом на летрозол на протяжении 3 лет; 4) летрозол в течение 2 лет, затем тамоксифен — на протяжении 3 лет.

Исследование BIG-1-98 позволило в сравнительном аспекте оценить эффективность применения летрозолола и тамоксифена как в раннем адъювантном режиме, так и в режиме переключения: летрозол — тамоксифен и наоборот. При медиане наблюдения 76 мес были получены результаты, свидетельствующие о более высокой эффективности летрозолола по сравнению с тамоксифеном [15].

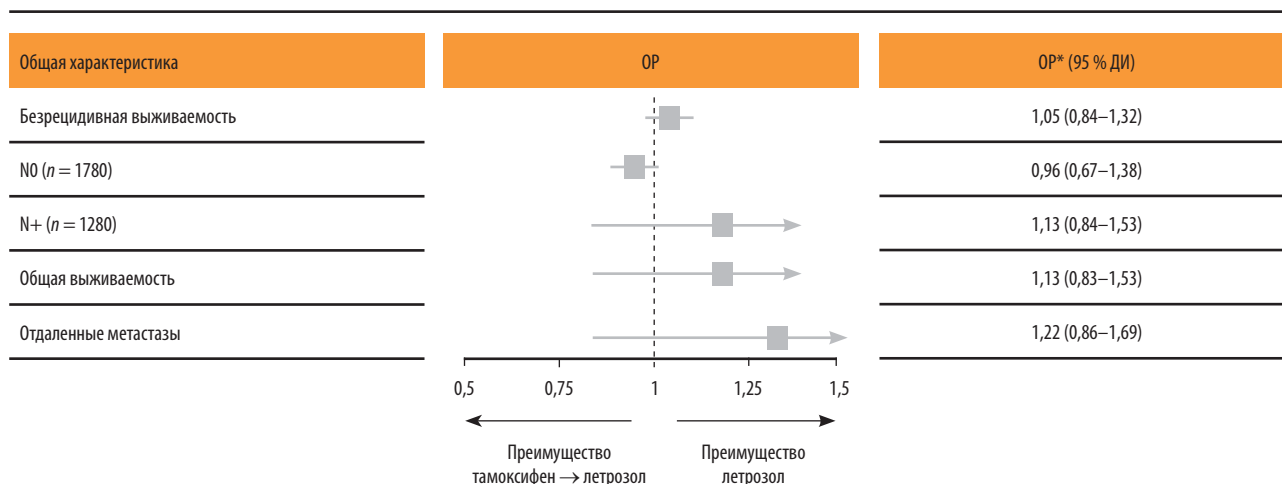
Общая выживаемость в группе больных, получавших летрозол, была на 13% выше (ОР 0,87; 95% ДИ 0,75–1,02; p=0,08), чем таковая у пациенток, принимавших тамоксифен.

При сравнении других клинических характеристик, оказывающих влияние на прогноз жизни больных, также было отмечено улучшение результатов лечения у пациенток, получавших летрозол, по сравнению с таковыми в группе тамоксифена (табл. 4).

Таким образом, при использовании летрозолола в течение 5 лет достигнуто значительное превосходство в отношении показателей безрецидивной выживаемости у больных с поражением регионарных ЛУ, а также зарегистрированы снижение риска развития отдаленных метастазов и повышение уровня общей выживаемости.

В другой группе проведена сравнительная оценка результатов применения летрозолола в течение 2

**Таблица 4.** Сравнительные результаты лечения летрозолом и тамоксифеном



\*ОР > 1,00, преимущество летрозолом 5 лет.

лет с последующим 3-летним приемом тамоксифена с результатами, полученными в группе больных, принимавших летрозол в течение 5 лет (табл. 5).

Следовательно, при использовании летрозолом во всех группах пациенток было достигнуто выраженное преимущество по сравнению с приемом тамоксифена.

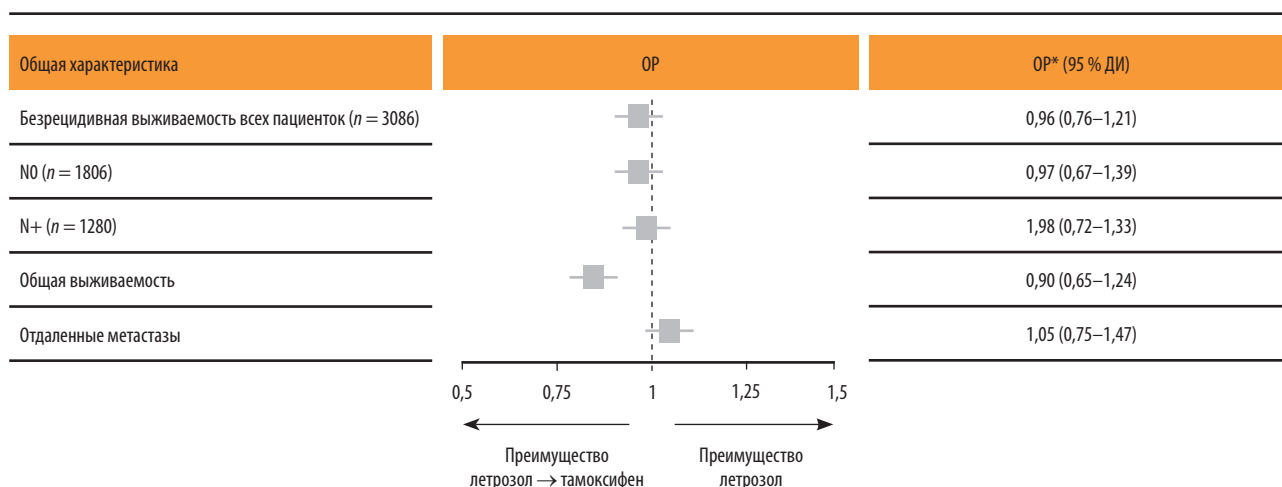
Побочные реакции и осложнения были незначительными. В группе больных, принимавших тамоксифен, тромбозы были зарегистрированы в 3,5% случаев, при приеме летрозолом — в 1,5%, РЭ был диагностирован в 0,3 и 0,1% наблюдений соответственно. Маточные кровотечения чаще возникали у пациенток, принимавших тамоксифен, чем у больных, получавших лечение летрозолом, — в 6,6 и 3,3% случаев соответственно. При лечении летрозолом чаще имели место костно-мышечные расстройства: развитие остеопороза, костных переломов — 5,7 и 4%, артралгий — 20,3 и 12,3% случа-

ев по сравнению с таковыми в группе тамоксифена соответственно. Общая частота возникновения сердечно-сосудистых нарушений была сопоставимой — 3,7% для группы летрозолом и 4,2% — для группы тамоксифена [16].

Несмотря на применение тамоксифена, в послеоперационном периоде у значительного числа пациенток было отмечено развитие рецидива заболевания. Использование в этой группе больных ИА во 2-й линии терапии оказалось эффективным, так как при этом не существовало перекрестной резистентности к тамоксифену.

С учетом отсутствия перекрестной резистентности ИА к тамоксифену в Канаде, США и ряде стран Европы было организовано рандомизированное исследование по изучению клинической эффективности применения пролонгированной ГТ летрозолом у больных, завершивших 5-летнее адъювантное лечение тамоксифеном [17, 18].

**Таблица 5.** Сравнительные результаты лечения летрозолом и тамоксифеном



\*ОР > 1,00, преимущество летрозолом 5 лет.

В исследование вошли 5187 пациенток, находившихся в периоде менопаузы, получавших на протяжении 4,5–6 лет после операции терапию тамоксифеном и к моменту включения в данный протокол не имевших признаков наличия рецидива заболевания. Первая группа больных ( $n=2593$ ) в течение 2,5 года получала летрозол, 2-я ( $n=2594$ ) — плацебо. Четырехлетняя выживаемость в группе летрозола составила 94,4%, в группе контроля — 89,8%, ОР развития рецидива заболевания был равен 0,58 (95% ДИ 0,45–0,76), т. е. использование летрозола сопровождалось снижением вероятности развития рецидива на 42%. В табл. 6 представлены данные об эффективности пролонгированного применения летрозола у больных после окончания адъювантной терапии тамоксифеном.

Таким образом, применение летрозола в течение 5 лет после окончания терапии тамоксифеном способствует увеличению времени до возникновения отдаленных метастазов, повышению безрецидивной выживаемости независимо от статуса регионарных ЛУ и общей выживаемости больных с N<sup>+</sup>.

При приеме летрозола отмечены удовлетворительные переносимость и осложнения, общее число осложнений в сравниваемых группах фактически не различалось [19, 20].

Экземестан, относящийся к препаратам III поколения, отличается от ИА тем, что он является инактиватором ароматазы. Наличие стероидной структуры позволяет экземестану конкурировать с андростендионом. В результате необратимого связывания с активным центром фермента (суицидальное ингибирование) происходит почти полное блокирование синтеза эстрогенов [21, 22].

Максимальное снижение уровня эстрола сульфата (до 91%) было зафиксировано при приеме разовой дозы экземестана 25 мг/сут [23].

С учетом необратимого характера воздействия на фермент ароматазу и высокого уровня снижения эстрогенов (более чем на 90%) было проведено рандомизированное исследование по применению экземестана в адъювантном режиме у больных локализованным РМЖ, находящихся в состоянии постме-

нопаузы. В исследовании IES (Intergroup Exemestane Study) приняли участие пациентки с гормоноположительным локализованным РМЖ, которым на I этапе была проведена адъювантная терапия тамоксифеном в течение 2–3 лет и при отсутствии рецидива болезни назначен прием экземестана в дозе 25 мг или тамоксифена на протяжении 5 лет. Всего в исследование были включены 4742 женщины, из них 2362 больные получали экземестан, а другие 2370 — тамоксифен в дозе 20 мг на протяжении 5 лет. Средний возраст пациенток составил 64 года, более чем у 85% из них был положительный рецепторный статус, у 17% он был неизвестен. Более 55% больных имели положительный статус РЭ (РЭ<sup>+</sup>) и рецепторов прогестерона (РП<sup>+</sup>), 15% — РЭ<sup>+</sup> и РП<sup>-</sup>.

При медиане наблюдения 55,7 мес безрецидивная выживаемость в группе экземестана составляла 85,2%, в группе тамоксифена — 81%. ОР для общей выживаемости был равен 0,85 [24].

Таким образом, благодаря применению экземестана удалось добиться увеличения выживаемости пациенток на 15%. Частота развития рака контралатеральной молочной железы в группе экземестана была ниже на 45%. Показатели общей выживаемости были статистически выше на 17% в группах больных с положительным или неизвестным статусом гормональных рецепторов (ОР 0,83;  $p=0,05$ ). Уровень общей выживаемости в группе экземестана не зависел от статуса поражения регионарных ЛУ и предшествующей ХТ.

К сроку наблюдения 55,7 мес у пациенток, получавших тамоксифен, чаще наблюдали осложнения со стороны эндометрия, чем в группе экземестана, — 9,8 и 6,4% случаев соответственно ( $p < 0,001$ ), в том числе метроррагии — 7,1 и 4,8% ( $p=0,001$ ).

У больных группы экземестана по сравнению с пациентками, принимавшими тамоксифен, чаще возникали осложнения со стороны костно-мышечной системы: артриты — 17,5 и 14,6% случаев соответственно, мышечные боли — 25,7 и 20,3% ( $p < 0,001$ ), артралгии — 20,8 и 15,1% ( $p < 0,001$ ). Инфаркт миокарда и тромбоэмболические осложнения встречались редко, частота их выявления в обеих группах была одинаковой [25, 26].

В соответствии с результатами многочисленных клинических исследований, посвященных применению адъювантной ГТ на ранних стадиях РМЖ у постменопаузальных больных с наличием гормональных рецепторов, можно констатировать, что «золотой стандарт» (использование тамоксифена) должен быть пересмотрен в пользу ИА.

Несомненный интерес для клиницистов представляют обобщенные данные сравнительного анализа эффективности тамоксифена и ИА в зависи-

Таблица 6. Результаты исследования

Выживаемость	ОР (95% ДИ)	Снижение риска развития рецидива, %	<i>p</i>
Четырехлетняя безрецидивная	0,58 (0,43–0,84)	42	0,0001
Без отдаленных метастазов	0,60 (0,44–0,84)	40	0,002
Общая (пациентки с N <sup>+</sup> )	0,61 (0,38–0,98)	39	0,04

мости от рецепторного статуса опухоли и наличия Her-2. Значительное преимущество летрозолол перед тамоксифеном по длительности безрецидивной выживаемости при RЭ<sup>+</sup>/РП<sup>+</sup>-опухолях было продемонстрировано в исследовании BIG-1-98. Зарегистрировано уменьшение риска прогрессирования на 30%. При RЭ<sup>+</sup>/РП<sup>-</sup>-опухолях этот показатель составил 16%, т. е. практически снизился в 2 раза.

В 477 случаях в опухоли было обнаружено наличие экспрессии Her-2. Наибольшая эффективность летрозолола отмечена у больных с RЭ<sup>+</sup>/Her-2<sup>-</sup>-опухолями: достигнуто уменьшение риска развития рецидива болезни на 38% по сравнению с таковым при применении тамоксифена. В группе пациенток с RЭ<sup>+</sup>/Her-2<sup>+</sup>-опухолями вероятность возникновения рецидива была снижена на 28%, что свидетельствует о высокой эффективности использования летрозолола у больных с гиперэкспрессией Her-2.

В исследовании АТАС были получены несколько иные результаты. Преимущество анастрозолола перед тамоксифеном было достигнуто только при опухолях с RЭ<sup>+</sup>/РП<sup>-</sup> [27, 28].

Прямых сравнительных исследований по изучению эффективности анастрозолола и летрозолола не проводили. Результаты косвенного сопоставления эффективности данных препаратов по материалам исследований АТАС и BIG-1-98 были представлены в 2009 г. на конференции в Брюсселе. Анализ осуществляли с помощью метода NNT (Number Needed to Treat), предназначенного для сопоставления данных разных исследований, имеющих одинаковый дизайн.

Основное заключение NNT-анализа исследований АТАС и BIG-1-98: летрозолол и анастрозолол различаются по способности предупреждать развитие ранних (в течение первых 2–3 лет) и отдаленных метастазов. При применении летрозолола метастазы регистрируют в 3 раза реже, чем при лечении анастрозололом, что обуславливает тенденцию к возрастанию общей выживаемости у пациенток, получавших летрозолол.

Кроме того, в исследовании BIG-1-98 зафиксировано достоверное повышение безрецидивной выживаемости у больных с N<sup>+</sup>, тогда как в исследовании АТАС достоверное увеличение данного показателя имело место только при N0.

Использование летрозолола сопровождалось успехом и в продленном режиме, что было продемонстрировано в исследовании MA 17. Отмечено, что после окончания 5-летнего приема тамоксифена и последующего назначения летрозолола в течение 5 лет риск прогрессирования у пациенток с RЭ<sup>+</sup>/РП<sup>+</sup>-опухолями был снижен на 51%, а у больных с RЭ<sup>+</sup>/РП<sup>-</sup>-опухолями — на 44%. При отрицательных РП<sup>-</sup> даже в случаях с RЭ<sup>+</sup>/РП<sup>-</sup>-опухолями ре-

зультаты были одинаковыми по сравнению с таковыми в группе контроля.

Таким образом, вопрос о предпочтительном назначении ИА в адъювантном режиме пока представляет предмет дискуссий. Остается непонятным, почему значимое увеличение безрецидивной выживаемости у больных, получавших ИА, не сопровождается соответствующим повышением общей выживаемости.

Практически во всех проведенных сравнительных исследованиях выживаемость по сравнению с тамоксифеном оказалась идентичной. Это означает, что период от начала прогрессирования болезни до смерти у больных, получавших ИА, оказался значительно короче, чем у пациенток, принимавших тамоксифен.

Неменьшее значение имеет и фармакоэкономическая составляющая. По данным Д.Б. Корман [21], в России в 2009 г. лечение аримидексом было более чем в 70 раз дороже терапии тамоксифеном.

Е. Wineg [6] на основании анализа результатов применения в адъювантном режиме ИА в сравнении с тамоксифеном у 30 тыс. больных постулирует следующие вопросы для будущих исследований.

1. Все ли пациентки должны получать ИА в рамках инициальной терапии или части больных следует назначать тамоксифен?

2. Какие молекулярно-биологические и анатомические характеристики должны определять выбор инициальной терапии?

3. Какие индивидуальные различия метаболизма тамоксифена являются значимыми?

4. Как долго должна проводиться терапия, как определить группу пациенток с высоким риском развития позднего рецидива и какой должна быть пролонгированная терапия?

5. Как идентифицировать группу больных, которым необходимо отказать в проведении ГТ из-за вероятности возникновения у них токсических осложнений гормонального лечения?

6. Как можно максимально оптимизировать применение этих препаратов, чтобы получить незначительный токсический эффект у больных?

Таким образом, существует большое число клинических исследований, указывающих на целесообразность включения ИА в стандарты адъювантной терапии. В то же время назначение тамоксифена позволяет добиться одинаковых результатов в отношении времени общей выживаемости. Более того, применение ИА, и в частности летрозолола, на протяжении 2–3 лет с последующим назначением тамоксифена в течение 2–3 лет позволяет добиться идентичных клинических результатов с группой больных, получавших лечение только летрозололом.

В настоящее время идентифицировано более 100 различных прогностических факторов, характе-

ризующих РМЖ. При проведении адьювантной терапии РМЖ необходимо учитывать наиболее значимые факторы, определяющие судьбу пациентки. В этом аспекте для последующего лечения и наблюдения больных предложена условная классификация прогноза РМЖ:

- *хороший прогноз* — опухоль до 1 см в диаметре, тубулярный рак G<sub>1</sub>, отсутствие опухолевой инвазии сосудов, гормональные рецепторы положительные в 100%, Ki-67 — 5%, сторожевой ЛУ отрицательный, Her-2<sup>-</sup>, возраст более 50 лет. Пациентки подлежат тщательному наблюдению и не нуждаются в проведении адьювантной ГТ и ХТ;

- *очень плохой прогноз* — опухоль ≥ 3 см в диаметре, протоковый инвазивный рак, G<sub>3</sub>, наличие

опухолевой инвазии сосудов, отрицательные гормональные рецепторы, Ki-67 ≥ 60%, ≥ 4 пораженных регионарных ЛУ, Her-2<sup>+++</sup>, возраст до 50 лет. Больным показано проведение интенсивной ХТ с включением герцептина и лучевой терапии;

- *промежуточный прогноз* — сочетание различных прогностических факторов. Пациенткам данной группы требуется назначение по строгим показаниям ГТ, ХТ с включением герцептина и лучевой терапии.

Проведенные клинические исследования по оценке эффективности различных режимов и схем гормональных препаратов с учетом индивидуальных генетических особенностей РМЖ в адьювантном режиме позволили индивидуализировать лечение и значительно улучшить выживаемость больных РМЖ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин М., Базин И.С. Таргетная терапия солидных опухолей. Лекарственная противоопухолевая терапия. Альманах. М., 2010; с. 16–49.
2. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Дашян Г.А. Адьювантная терапия рака молочной железы, направленная против рецептора HER/2. Фарматека 2010;(17):12–8.
3. Piccart-Gebhart M., Bedard P.L., Dinh P. Aiming at the target: In the crosshairs or the crossfire? Primary therapy of early breast cancer. 11th International Conference St. Gallen. Breast 2009;18 (Suppl 1); abstr 19.
4. Howell A., Forbes J., Cuzick J. et al. Initial adjuvant therapy with anastrozole-early- and late-event data from the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial in the hormone-responsive population. 11 International Conference St. Gallen. Breast 2009;18(Suppl 1); abstr 0.130.
5. Early breast cancer trialist's collaborative group. Effects of chemotherapy and hormone therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. Lancet 2005;365:1687–717.
6. Winer E. Treatment of postmenopausal women with hormone responsive breast cancer. Breast 2009;18(Suppl 1);abstr 39.
7. Семиглазов В.Ф., Малодушева А.А., Иванов В.Г., Криворотько П.В. Адьювантная эндокринотерапия больных раком молочной железы в постменопаузе. Маммологический журнал 2008;(3):44–50.
8. Early breast cancer trialist's collaborative group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 1998;365:1451–67.
9. Nordenskjold B., Rosell J., Rutqvist L.E. et al. Coronary heart disease mortality after 5 years of adjuvant tamoxifen therapy: results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97(21):1609–10.
10. Braithwaite R.S., Chlebowski R.T., Lau J. et al. Meta-analysis of vascular and neoplasms events associated with tamoxifen. J Gen Intern Med 2003;18:937–47.
11. Kudchadkar R., O'Regan R.M. Aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal patients with early stage breast cancer. Cancer J Clin 2005;55(3):145–63.
12. Forbes J.F., Cuzick J., Buzdar A. et al. Effect of Anastrozole and Tamoxifen as Adjuvant Treatment for Early-Stage Breast Cancer: 100-month analysis of the ATAC Trial. Lancet 2008;9(1):45–53.
13. Geisler J., Haynes B., Anker G. et al. Influence of letrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized cross-over study. J Clin Oncol 2002;20:751–7.
14. Dixon J., Renshaw L., Young O. et al. Letrozole suppresses plasma oestradiol levels more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. J Clin Oncol 2006;(Suppl 18); abstr 552.
15. Thurlimann B. Update of the BIG-1-98 Trial: Where do we stand? Sequential treatment analysis and monotherapy arm analysis. Breast 2009;18 (Suppl 1); abstr 23.
16. Переводчикова Н.И. Фемара (летрозол) в современной терапии рака молочной железы. Совр онкол 2008;(2):15–22.
17. Goss P. Letrozole in the extended adjuvant setting: MA 17. Breast Cancer Res Treat 2007;105:45–53.
18. Coombes R.C., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years tamoxifen treatment: a randomized controlled trial. Lancet 2007;369:906–12.
19. Goss P., Ingle J.N., Pater J.L. et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who completed 5 years of tamoxifen. J Clin Oncol 2008;26:1949–55.
20. Ingle J., Tu D., Shepherd L. et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of letrozole for extended adjuvant therapy in early breast cancer. NCIC CTG MA 17. Ann Oncol 2008;19:45–53.
21. Корман Д.Б. Эндокринная терапия злокачественных опухолей. М., 2010; с. 199–208.
22. Compos S.M. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. Oncologist 2004;9:126–36.
23. Johannessen D., Engan T., Di Salle E. et al. Endocrine and clinical effects of exemestane (PNU 155971), a novel steroidal aromatase inhibitor in postmenopausal breast cancer patients: a Phase I Study. Clin Cancer Res 1997;3(7):1101–8.
24. Combes R., Hall E., Gibson L.G. et al. A randomized trial of exemestane after two or three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081–92.
25. Combes R., Kilburn L.S., Snowdon C.F. et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years tamoxifen treatment (InterGroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. Lancet 2007;369:906–12.
26. Lin N., Winer E.P. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. J Clin Oncol 2008;26:794–801.
27. Dowsett M., Smith I.E., Yap Y.S. et al. Relationship between quantitative ER and PgR expression and HER/2 status with recurrence in the ATAC trial. Breast Cancer Res Treat 2006;100(Suppl 1):21; abstr 48.
28. Rasmussen B.B., Regan M.M., Lykkesfeldt A.E. et al. Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Supplementary results from the BIG-1-98 randomised trial. Lancet Oncol 2008;9:23–8.

## Динамика экскреции 6-сульфатоксимелатонина у больных раком молочной железы после различных видов неoadъювантной химиотерапии

Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, А.Э. Лисутин, О.М. Семилеткин

ФГУ РНИОИ Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону

Контакты: Юрий Сергеевич Сидоренко [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru)

Проведено изучение уровня метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМ) до и после проведения неoadъювантной системной полихимиотерапии и неoadъювантной химиотерапии на аутосредах. Установлено, что использование специфической терапии не сопровождалось нормализацией содержания 6-СОМ, что можно рассматривать как неблагоприятный эндогенный фактор.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, 6-сульфатоксимелатонин, экскреция, неoadъювантная системная полихимиотерапия, неoadъювантная химиотерапия на аутосредах

### Time course of changes in 6-sulfatoxymelatonin excretion in patients with breast cancer after various neoadjuvant chemotherapy options

Yu.S. Sidorenko, O.I. Kit, A.E. Lisutin, O.M. Semiletkin

Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Rostov-on-Don

The level of the metabolite 6-sulfatoxymelatonin (6-SOM) was studied on autotmedia before and after neoadjuvant systemic polychemotherapy and neoadjuvant chemotherapy. Specific therapy was not found to result in normalization of 6-SOM levels, which may be regarded as a poor endogenous factor.

**Key words:** breast cancer, 6-sulfatoxymelatonin, excretion, neoadjuvant systemic polychemotherapy, neoadjuvant chemotherapy on autotmedia

#### Введение

Одной из важных функций мелатонина является его способность влиять на состояние многих адаптационных и патологических процессов, что определяет большое значение нормальной продукции и содержания его в тканях в поддержании их физиологического статуса и общего гомеостаза организма [1]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у мелатонина антибластомогенных, антиканцерогенных и антимуtagenных свойств [2–4]. Еще одно важное свойство гормона, также имеющее непосредственное отношение к злокачественному росту, состоит в способности существенно подавлять интенсивность перекисного окисления липидов в тканях [5–7]. Помимо этого, у мелатонина выявлена способность ингибировать секрецию гормонов и факторов, усиливающих пролиферацию. Это приводит к замедлению скорости перехода от G<sub>0</sub>- и G<sub>1</sub>- стадий клеточного цикла к S-стадии, прохождение которых ускоряется под действием данных

гормонов [8]. О значимой роли мелатонина в развитии злокачественного процесса свидетельствуют и данные об индуцирующем его влиянии на апоптоз [9], способности изменять инвазивные и метастатические свойства опухолевых клеток, снижать их опухолегенность [10], нарушать метаболизм опухолевой ткани [11].

**Цель исследования** — изучение уровня метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМ) до и после проведения неoadъювантной системной полихимиотерапии (ПХТ) и неoadъювантной химиотерапии (ХТ) на аутосредах.

#### Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 200 пациентках в возрасте от 30 до 65 лет с первичным раком молочной железы — РМЖ (стадия IIВ–IIIA), проходивших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 2006 по 2009 г. Больные были разделены в соответствии с проводимой неoadъювант-

ной лекарственной терапией: 1-я группа ( $n = 70$ ) получала аутогемотрансфузию (АГХТ), 2-я ( $n = 60$ ) — аутоплазмотрансфузию (АПХТ), 3-я ( $n = 70$ ) — системную химиотерапию (СПХТ). В качестве контроля исследовали мочу 50 здоровых женщин, сопоставимых с пациентками по возрасту. Неoadъювантную АГХТ проводили следующим образом: смесь аутокрови с цитостатиками вводили больной внутривенно капельно. При осуществлении неoadъювантной АПХТ цитостатики по схеме в разовых дозах смешивали с аутоплазмой и вводили в соответствующие дни лечения. Расчет поверхности тела пациенток выполняли по номограмме [12]. Больные каждой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от схемы лечения — CMFV (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, винбластин), проведенной в 4-недельном режиме, и CMAV (циклофосфан, метотрексат, доксорубин, винбластин), применявшейся в течение 2 нед.

В суточной моче флуориметрическим методом [13] была определена почечная экскреция 6-СОМ. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерного пакета программы Statistica 6.0, оценку достоверности проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### Результаты

В ходе исследования выявлено, что у пациенток 1-й группы (АГХТ) лечение вызывало снижение содержания 6-СОМ в моче: по сравнению с фоновым уровнем оно сократилось в среднем в 1,7, а по отношению к группе контроля — в 2,7 раза. В отличие от этого у больных 2-й группы (АПХТ) хотя и наблюдалось уменьшение средних показателей экскреции 6-СОМ, однако по отношению к фоновым значениям оно не было статистически достоверным. В 3-й группе (СПХТ) концентрация 6-СОМ после лече-

ния осталась на исходном уровне, также сниженном по сравнению с таковым в группе контроля (табл. 1).

Для решения вопроса о том, какие из компонентов лекарственной терапии — химиопрепараты или сама методика ее проведения — ответственны за снижение уровня 6-СОМ, был проведен углубленный сравнительный анализ результатов с учетом влияния различного набора ХТ-средств. При сопоставлении содержания 6-СОМ в соответствующих подгруппах (табл. 2) было отмечено, что во всех случаях, когда больные подвергались лечению по схеме CMAV на аутокрови, экскреция 6-СОМ снижалась в 1,7, на аутоплазме — в 1,6, при СПХТ — в 1,3 раза. При этом в 1-й группе выявленная динамика имела высокую степень достоверности ( $p < 0,001$ ), тогда как во 2-й степени достоверности была менее выраженной ( $p < 0,05$ ), а у больных 3-й группы зафиксирована только направленность к снижению, поскольку вследствие значительной индивидуальной вариабельности показателей отличия не являлись статистически достоверными, несмотря на их относительную выраженность.

В отличие от этого в подгруппах со схемой CMFV выведение 6-СОМ хотя и не изменялось достоверно по сравнению с исходным уровнем, однако его абсолютные значения в среднем несколько возросли (в 1,2–1,3 раза).

На основании полученных данных можно констатировать, что при всех примененных схемах лекарственной терапии содержание 6-СОМ было подвержено воздействию со стороны химиопрепаратов. При этом понижающее влияние на уровень 6-СОМ связано с действием доксорубина, поскольку комплекс химиопрепаратов, включающий вместо доксорубина 5-фторурацил, не вызывал статистически достоверного изменения его базального уровня.

**Таблица 1.** Динамика содержания 6-СОМ у больных РМЖ после неoadъювантной ХТ

Группа	Уровень 6-СОМ, нмоль/сут	
	до лечения	после ХТ
1-я	5,61 ± 0,56*	3,28 ± 0,49***
2-я	4,44 ± 0,59*	3,39 ± 0,64*
3-я	5,33 ± 0,72*	5,50 ± 0,56*
Контроль	8,99 ± 0,63	

\*Здесь и в табл. 2: достоверность изменений по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ),

\*\*по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 2.** Влияние различных методик проведения ХТ на содержание 6-СОМ у больных РМЖ

Группа и схема ХТ	Содержание 6-СОМ, нмоль/сут	
	до лечения	после ХТ
1-я:		
CMAV	5,99 ± 0,78*	3,99 ± 0,39**
CMFV	3,01 ± 0,65*	3,92 ± 0,96*
2-я:		
CMAV	4,64 ± 0,79*	2,84 ± 0,60**
CMFV	4,02 ± 0,88*	4,67 ± 1,57*
3-я:		
CMAV	6,13 ± 1,02*	5,48 ± 0,81*
CMFV	4,20 ± 0,81*	5,50 ± 0,51*



Что касается механизма снижения экскреции 6-СОМ у больных после лечения, то в него могут быть вовлечены процессы как синтеза мелатонина, так и его метаболизма. С учетом того что действие, в частности, доксорубина сопряжено с образованием свободных радикалов и изменением в клеточных мембранах, т.е. с факторами, лежащими в основе многих наблюдаемых при проведении ХТ патобиохимических сдвигов, можно предположить развитие опосредованного ингибирующего эффекта на гормонообразующую активность эпифиза. Нельзя исключить и возможность подавления образования мелатонина в клетках APUD-системы, и хотя на долю синтезируемого ими мелатонина в крови приходится лишь 20 %, тем не менее и этот источник его поступления способен внести определенный вклад в уменьшение общего пула экскретируемого 6-СОМ. Наконец, вероятно и снижение интенсивности осуществляемого в печени метаболического превращения мелатонина в 6-СОМ.

Полученные результаты по содержанию 6-СОМ у больных РМЖ и его динамике под влиянием лечения были проанализированы в 2 аспектах. Первый из них связан со способностью мелатонина снижать риск возникновения опухоли и в физиологических концентрациях оказывать тормозящее действие на скорость их роста. И наоборот, угнетение функции эпифиза или эпифизэктомия способствуют генезу и росту опухолей и приводят к ускорению спонтанного и индуцированного канцерогенеза молочной железы. На основании этих фактов можно было предположить, что величина концентрации 6-СОМ у больных РМЖ до начала лечения, характеризующаяся широкой амплитудой колебаний (от 1,07 до 10,6 нмоль/сут), может иметь определенное значение для развития эффекта лекарственной терапии. Для выяснения данного вопроса результаты клинической эффективности ХТ были сопоставлены с величиной базальной экскреции 6-СОМ, для чего больные в каждой группе были разделены на подгруппы с полной (90–100 %) и частичной ( $\geq 50\%$ ) регрессией опухоли, стабилизацией процесса и прогрессированием заболевания (табл. 3).

У пациенток 1-й группы (АГХТ) с частичной регрессией опухоли уровень 6-СОМ до начала лечения был в 1,5 раза ниже, чем у больных с полной регрессией. Аналогичное сочетание более выраженного противоопухолевого эффекта с более высоким фоновым содержанием 6-СОМ имело место и во 2-й группе. В подгруппах при СПХТ как с частичной регрессией опухоли, так и со стабилизацией процесса базальное выведение 6-СОМ было одинаковым и относительно высоким —  $6,73 \pm 2,04$

**Таблица 3.** Эффективность лекарственной терапии и уровень экскреции 6-СОМ

Эффект лечения в группах	Фоновое содержание 6-СОМ, нмоль/сут
1-я группа (n = 70):	
полная регрессия опухоли (n = 7)	6,43 ± 0,81
частичная регрессия опухоли (n = 63)	4,31 ± 0,53
2-я группа (n = 60):	
частичная регрессия опухоли (n = 28)	5,37 ± 0,80
стабилизация процесса (n = 32)	3,90 ± 0,3
3-я группа (n = 70):	
частичная регрессия опухоли (n = 19)	6,73 ± 2,04
стабилизация процесса (n = 47)	6,82 ± 0,96
прогрессирование заболевания (n = 4)	3,18 ± 0,96

нмоль/сут и  $6,82 \pm 0,96$  нмоль/сут соответственно.

Результаты проведенного сопоставления указывают на наличие четко прослеживаемой связи между сравниваемыми параметрами у больных, подвергшихся АГХТ и АПХТ, и отсутствие данной связи при СПХТ. Это позволяет рассматривать величину базальной экскреции 6-СОМ как значимый прогностический фактор эффективности использования неoadьювантной АГХТ и АПХТ.

Второй аспект связан с динамикой выведения 6-СОМ в зависимости от проводимого неoadьювантного лечения. В результате примененных видов лекарственного воздействия независимо от степени его эффективности уровень экскреции 6-СОМ оставался либо таким же сниженным по сравнению с таковым в группе контроля, как и до начала лечения (2-я и 3-я группы), либо уменьшался в еще большей степени (1-я группа).

### Заключение

С учетом особенностей биологических свойств мелатонина, имеющих большое значение для противоопухолевой резистентности, тот факт, что специфическая терапия не сопровождается нормализацией уровня 6-СОМ, можно рассматривать как неблагоприятный эндогенный фактор, особенно если причиной этого является снижение активности эпифиза. Последнее обусловлено включением в схему лечения доксорубина. В связи с этим мы считаем целесообразным изучение динамики данного показателя в более отдаленные сроки наблюдения за больными для оценки длительности восстановительного периода и уточнения причин, способствующих снижению содержания 6-СОМ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Перцов С.С. Влияние мелатонина на состояние тимуса, надпочечников и селезенки у крыс при острой стрессорной нагрузке. Бюлл экспер биол мед 2006;139(3):263–6.
2. Мусатов С.А. Влияние мелатонина на химический мутагенез и канцерогенез. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 1998.
3. Анисимов В.Н., Батулин Д.А., Айламазин Э.К. Эпифиз, свет и рак молочной железы. *Вопр онкол* 2002;48(4–5):524–35.
4. Веснушкин Г.М., Плотникова Н.А., Семенченко А.В., Анисимов В.Н. Мелатонин угнетает канцерогенез легких, индуцируемый уретаном у мышей. *Вопр онкол* 2006;52(2):164–8.
5. Перцов С.С., Пирогов Г.В. Перекисное окисление в головном мозге и печени крыс при острой стрессорной нагрузке и введении мелатонина. *Бюлл экспер биол мед* 2004;138(1):19–22.
6. Попов С.С., Пашков А.Н., Семенихина А.В., Рахманов Т.И. Влияние мелатонина на глутатиновую систему в сыворотке крови в условиях экспериментального тиреотоксикоза. В кн.: *Материалы научно-практической конференции*. Ростов н/Д, 2006; с. 37–8.
7. Rezska K.J. Antioxidant properties of melatonin and related indoles. *Photochem Photobiol* 1996;63:107–8.
8. Чернышова М.П. *Гормоны животных*. СПб.: Глаголь, 1995; с. 114–5.
9. Qin L., Wang X., Dian Q. et al. Inhibitory effect of melatonin on the growth of H22 hepatocarcinoma cells by inducing apoptosis. *J Huazhong Univ Tehnol Med Sci* 2004;24(1):19–21.
10. Cos S., Fernandez R., Güezmes A., Sanchez-Barulo E. Influence of melatonin on invasive and metastatic properties for MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1998;58(19):4383–90.
11. Burke R.E., Gaffney E.V. Prolactin can stimulate general protein synthesis in human breast cancer cells (MCF-7) in long-term culture. *Life Sciences* 1997;23:901–6.
12. Гарин А.М., Хлебнов А.В., Табарари Д.З. *Справочник по противоопухолевой лекарственной терапии*. М., 1993.
13. Левин И.М., Кветной И.М., Громова Н.В. Повышение чувствительности специфичности флуориметрического определения мелатонина в моче. *Лабор дело* 1988;(4):54–7.

## Настоящее и будущее анти-Her-2-терапии рака молочной железы

**В.П. Лetyагин**

РОИЦ им Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Виктор Павлович Лetyагин levira@mail.ru

*В статье представлен новый класс противоопухолевых препаратов молекулярно-направленного действия (таргетных), мишенью которых являются молекулы, принимающие участие в канцерогенезе. Рассмотрены основные препараты данного класса и их комбинации, проведена оценка эффективности применения их в терапии рака молочной железы.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, таргетная терапия

### Present and future of breast cancer anti-Her-2-therapy

**V.P. Letyagin**

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

*The paper describes a new class of molecular targeted antitumor agents against the molecules involved in carcinogenesis. It considers the basic drugs of this class and their combinations and evaluates the efficiency of their use in therapy for breast cancer.*

**Key words:** breast cancer, target therapy

Механизмы, лежащие в основе развития рака молочной железы (РМЖ), многогранны, изменчивы и индивидуальны для различных типов опухоли [1]. Одним из таковых является механизм, ассоциированный с рецепторами семейства эпидермального фактора роста (ErbB), которые кодируются различными генами и регулируют в норме рост и развитие молочных желез [2, 3]. Рецепторы семейства эпидермального фактора роста — EGFR (Her), которые включают 4 различных типа: Her-1 (EGFR), Her-2 (ErbB2), Her-3 и Her-4, — являются мишенями для терапевтического воздействия при РМЖ [4]. Данные рецепторы находятся на клеточных мембранах и состоят из внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного доменов. Установлено, что через них проводятся биохимические сигнальные каскады, обеспечивающие процессы жизнедеятельности клеток [5–7]. Особое место принадлежит Her-2-рецептору, который играет ключевую роль в патогенезе РМЖ. Гиперэкспрессия Her-2-рецептора в результате амплификации соответствующего гена определяется примерно в 20% всех случаев РМЖ и коррелирует с высокой агрессивностью опухоли [8–10].

Воздействие на Her-2-рецептор как на терапевтическую мишень позволяет значительно улучшить

прогноз и результаты лечения пациентов с Her-2-позитивным РМЖ. Первым препаратом направленного действия для лечения РМЖ явился трастузумаб — моноклональное антитело против экстрацеллюлярной части Her-2-рецептора [11]. Ретроспективный анализ эффективности трастузумаба в терапии метастатического РМЖ показал, что только у пациенток с амплификацией гена, кодирующего Her-2-рецептор (FISH), был получен достоверный выигрыш выживаемости в комбинации с химиотерапией по сравнению с только химиотерапией, в то время как FISH-отрицательные пациентки не получали клинической пользы от назначения препарата [12]. В настоящее время трастузумаб одобрен для применения в неoadъювантном и адъювантном режимах в 1-й и последующих линиях терапии местно-распространенного и метастатического Her-2-позитивного РМЖ как в качестве единственного агента, так и в комбинации с различными цитостатиками, ингибиторами ароматазы и др. [13, 14].

Несмотря на высокую эффективность таргетной терапии трастузумабом, до 40–50% больных с Her-2-позитивным метастатическим РМЖ не отвечают на терапию данным препаратом, а у большинства пациенток, ответивших на комбиниро-

ванную терапию трастузумабом и таксаном или винорельбином, отмечается прогрессирование заболевания в течение 1 года [15].

Определение механизмов резистентности стало следующим шагом в работе над повышением эффективности терапии Her-2-позитивного РМЖ. На сегодняшний день определены следующие механизмы [16]:

1) протеолитическое отщепление Her-2-внеклеточного домена или альтернативная транскрипция Her-2-гена, приводящая к появлению усеченного вида рецептора Her-2 без эпитопов для связывания с терапевтическим антителом;

2) наличие препятствий для связывания антител в виде экспрессии мутации 1-го или 4-го типов;

3) активация параллельного сигнального каскада через такие структуры, как рецептор эпидермального фактора роста 3-го типа — Her-3, рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1R), Met, или Ax1;

4) активация сигнальных каскадов, вызванная нарушениями в регуляторных структурах, например потерей белка PTEN или соматической мутацией белка PI3k;

5) активация пролиферативных сигналов через стероидные рецепторы (ER), наличие перекрестного взаимодействия между сигнальными путями, идущими от рецепторов стероидных гормонов и тирозинкиназных рецепторов;

6) снижение экспрессии белка — ингибитора циклинзависимых киназ (p27);

7) анатомическая резистентность (например, наличие гематоэнцефалического барьера).

Вторым препаратом анти-Her-2 терапии, зарегистрированным для клинического применения, стал лапатиниб (Тайверб®) — двойной ингибитор тирозинкиназных рецепторов ErbB1 (EGFR) и ErbB2 (Her-2). В отличие от трастузумаба, действующего на уровне экстрацеллюлярного домена Her-2, лапатиниб «работает» интрацеллюлярно, на уровне тирозинкиназного домена рецептора. В пре-клинических исследованиях препарат продемонстрировал отсутствие перекрестной резистентности с трастузумабом [17].

На основании результатов рандомизированного клинического исследования III фазы EGF100151 [18] доказана эффективность применения комбинации лапатиниба с капецитабином при Her-2-позитивном распространенном РМЖ с прогрессированием на фоне трастузумаба. Продemonстрировано, что назначение лапатиниба с капецитабином после прогрессии на трастузумабсодержащей терапии позволяет достичь медианы времени до прогрессирования 6,2 мес по сравнению с 4,3 мес при лечении только капецитабином ( $p=0,00013$ ). Для использо-

вания в клинической практике был зарегистрирован режим лапатиниб в дозе 1250 мг ежедневно + капецитабин — 2000 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 14-й дни 21-дневного цикла.

Доказанная эффективность лапатиниба у сильно предреченных пациентов, ранее получавших терапию трастузумабом, послужила основанием для изучения препарата в 1-й линии лечения распространенного РМЖ. В исследовании EGF30008 показана высокая эффективность использования комбинации лапатиниба в дозе 1500 мг/сут и ингибитора ароматазы летрозолола — 2,5 мг/сут у пациенток с Her-2-позитивным РМЖ в постменопаузе и с экспрессией рецепторов стероидных гормонов. Медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии составила 8,2 мес по сравнению с 3 мес в группе монотерапии летрозололом ( $p=0,019$ ) [19]. В исследовании EGF104535 продемонстрировано значимое преимущество в показателях не только беспрогрессивной, но и общей выживаемости — 27,8 мес на фоне комбинации таргетного агента лапатиниба в дозе 1500 мг/сут и цитостатика паклитаксела в еженедельном режиме по 80 мг/м<sup>2</sup> по сравнению с 20,5 мес при монотерапии паклитакселем в тех же дозировках ( $p=0,0005$ ).

В завершившихся и текущих исследованиях показана высокая активность лапатиниба в отношении метастазов в центральную нервную систему у больных с Her-2-позитивным РМЖ [20–22]. Являясь малой молекулой, препарат проникает через гематоэнцефалический барьер и обеспечивает эффективную терапевтическую концентрацию в спинномозговой жидкости.

По результатам клинических исследований доказан низкий уровень кардиотоксичности лапатиниба, что послужило одним из оснований для проведения исследований лапатиниба при раннем РМЖ — в адьювантном и неoadьювантном режимах. В настоящее время проводятся 2 исследования по эффективности адьювантных (ALTTO, TEACH) и неoadьювантных (NeoALTTO, CHERLOB) режимов [23].

Вдохновляющие данные завершенных исследований эффективности и безопасности лапатиниба послужили поводом для изучения препарата в сочетании с другими комбинаторными агентами, такими как цитостатики винорельбин и доцетаксел, блокатор эстрогеновых рецепторов фазлодекс, блокатор неоангиогенеза пазопаниб.

Сегодня все более актуальной и обоснованной становится теория так называемой двойной блокады Her-2-рецептора. Дополнительные исследования ведутся для оценки эффективности комбинации лапатиниба с трастузумабом [24–26]. В клиническом исследовании III фазы EGF104900

продемонстрировано значительное преимущество во времени выживаемости без прогрессирования на фоне комбинации лапатиниба с трастузумабом по сравнению с таковым при использовании лапатиниба в режиме монотерапии: 12 и 8,1 нед соответственно ( $p=0,008$ ) [26].

На данном этапе на стадии клинических исследований находятся 2 таргетных препарата — пертузумаб и нератиниб, имеющие принципиально иные механизмы действия в отношении передачи ростовых сигналов через Her-2.

Пертузумаб — моноклональное антитело, направленное против альтернативного домена II Her-2-рецептора и блокирующее димеризацию Her-2 с Her-1 и -3, в результате чего происходит блокада проведения пролиферативных сигналов через димеры Her-1/Her-2 и Her-3/Her-2 [27, 28]. В ряде исследований II фазы показана эффективность применения пертузумаба после терапии трастузумабом [29, 30], однако наилучшие результаты получены при использовании комбинации этих двух моноклональных антител [31]. Так, из 66 включенных в исследование больных РМЖ контроля над болезнью (полная ремиссия + частичная ремиссия + стабилизация на протяжении > 6 мес) удалось добиться в 50 % случаев, причем у 17 пациенток длительная стабилизация была достигнута при медиане времени до прогрессирования 5,5 мес. При оценке переносимости данной комбинации случаев прекращения лечения из-за развития кардиальной токсичности не зарегистрировано.

Полученные результаты легли в основу рандомизированного исследования III фазы по изучению эффективности использования комбинации пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела в 1-й линии лечения диссеминированного Her-2-позитивного РМЖ (CLEOPATRA).

Применение еще одного препарата, нацеленного на Her-2 (нератиниб), изучается в исследованиях

III фазы для лечения распространенного и раннего РМЖ. Это малая молекула, необратимый пан-Her-ингибитор, воздействующий на Her-1, -2, -4-рецепторы [32, 33].

Одним из перспективных направлений развития терапии молекулярно-направленного действия было создание конъюгатов моноклональных антител с цитостатиками. На сегодняшний день клинические испытания проходит препарат T-DM1 — конъюгат трастузумаба с производным мейтензина, обладающего способностью стабилизировать микротрубочки.

В исследовании I.E. Krop et al. [34] использование T-DM1 у 110 больных с Her-2-позитивным РМЖ, получивших всевозможные варианты терапии, в том числе несколько линий трастузумабсодержащих режимов и лапатиниб, позволило добиться объективного ответа в 33 % случаев, а контроля над болезнью — в 45 %. При этом медиана времени до прогрессирования составила 7,3 мес.

На данном этапе продолжается исследование III фазы EMILIA, в котором сравнивают эффективность применения T-DM1 и комбинации лапатиниба с капецитабином у больных метастатическим Her-2-позитивным РМЖ после прогрессирования на 1-й линии терапии [23].

В исследовании III фазы MARIANNE сравнивается эффективность монотерапии T-DM1, комбинации его с пертузумабом и применения герцептина в сочетании с таксанами у пациенток с метастатическим Her-2-позитивным РМЖ, ранее не получавших лечения [23]. Новые результаты исследования, касающиеся безопасности и эффективности терапии, ожидаются.

В заключение хотелось бы отметить перспективность применения препаратов анти-Her-2-терапии в лечении гиперэкспрессирующего Her-2-позитивного РМЖ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Gasparini G., Longo R., Torino F. et al. Therapy of breast cancer with molecular targeting agents. *Ann Oncol* 2005;16(Suppl 4):28–36.
2. Roskoski R. Jr. The ErbB/HER receptor protein-tyrosine kinases and cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319:1–11.
3. Stern D.F. Tyrosine kinase signalling in breast cancer: ErbB family receptor tyrosine kinases. *Breast Cancer Res* 2000;2:176–83.
4. Lin N.U., Winer E.P. New targets for therapy in breast cancer: small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Res* 2004;6:204–10.
5. Riese D.J. 2nd, Stern D.F. Specificity within the EGF family/ErbB receptorfamily signaling network. *Bioessays* 1998;20:41–8.
6. Mills G.B., Lu Y., Fang X. et al. The role of genetic abnormalities of PTEN and the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in breast and ovarian tumorigenesis, prognosis, and therapy. *Semin Oncol* 2001;28(Suppl 16):125–41.
7. Salomon D.S., Brandt R., Ciardiello F. et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:183–232.
8. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177–82.
9. Tsutsui S., Ohno S., Murakami S. et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its relationship to the estrogen receptor status in 1029 patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;71:67–75.
10. Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707–12.

11. Cho H.S., Mason K., Ramyar K.X. et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature* 2003;421:756–60.
12. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
13. Smith I., Procter M., Gelber R.D. et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29–36.
14. Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
15. Nahta R., Yu D., Hung M.C. et al. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:269–80.
16. Pegram M.D. Challenges in HER2-positive breast cancer. Educational book. ASCO 2011:8–13.
17. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
18. Cameron D., Casey M., Press M. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(3):533–43.
19. Johnston S., Pippen J.Jr., Pivov X. et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538.
20. Lin N.U., Carey L.A., Liu M.C. et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1993–9.
21. Boccardo F., Kaufman B., Baselga J. et al. Evaluation of lapatinib (Lap) plus capecitabine (Cap) in patients with brain metastases (BM) from HER2-breast cancer (BC) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):64; abstr 1094.
22. Lin N.U., Diéras V., Paul D. et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:1452–9.
23. www.clinicaltrials.gov
24. Rugo H.S., Franco S., Munster P. et al. A phase II evaluation of lapatinib (L) and bevacizumab (B) in HER2+ metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):51; abstr 1042.
25. Slamon D., Gomez H.L., Kabbinnar F.F. et al. Randomized study of pazopanib + lapatinib vs. lapatinib alone in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):45; abstr 1016.
26. O'Shaughnessy J., Blackwell K.L., Burstein H.J. et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):44; abstr 1015.
27. Bernard-Marty C., Lebrun F., Awada A., Piccart M.J. Monoclonal antibody-based targeted therapy in breast cancer: current status and future directions. *Drugs* 2006;66:1577–91.
28. Agus D.B., Gordon M.S., Taylor C. et al. Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2534–43.
29. Hayes D.F., Yamauchi H., Broadwater G. et al. for the Cancer and Leukemia Group B. Circulating HER-2/erbB-2/c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 8662. *Clin Cancer Res* 2001;7:2703–11.
30. Baselga J., Gelmon K.A., Verma S. et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1138–44.
31. Cortés J., Baselga J., Petrella T. et al. Pertuzumab monotherapy following trastuzumab-based treatment: activity and tolerability in patients with advanced HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):1022.
32. Rabindran S.K., Discifani C.M., Rosfjord E.C. et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004;64:3958–65.
33. Wong K.K., Fracasso P.M., Bukowski R.M. et al. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15:2552–8.
34. Krop I.E., Mita M., Burris H.A. et al. A phase I study of weekly dosing of trastuzumab-DM1 (T-DM1) in patients with advanced HER2+ breast cancer. Presented at: 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2008 San Antonio, TX. *J Clin Oncol* 2008;26(15 Suppl):1029; abstr 3136.

## Анализ клинико-морфологических параметров у больных с меланомой вульвы

**Е.В. Коржевская, В.В. Кузнецов, О.А. Заспа, Ю.Г. Паяниди**

*РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

*Контакты: Екатерина Викторовна Коржевская drkorzhevskaya@mail.ru*

*Цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить значение и выявить особенности клинико-морфологических параметров у больных с меланомой вульвы. В основу положены материалы анализа 40 больных с меланомой вульвы, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с января 1980 г. по декабрь 2010 г.*

**Ключевые слова:** вульва, меланома

### Analysis of clinical and morphological parameters in patients with vulvar melanoma

*E.V. Korzhevskaya, V.V. Kuznetsov, O.A. Zasp, Yu. G. Payanidi*

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

*The purpose of this study was to estimate the value of and to reveal the specific features of clinical and morphological parameters in patients with vulvar melanoma. The study was based on the data obtained from the analysis of 40 vulvar melanoma patients treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Institute in the period January 1980 to December 2010.*

**Key words:** vulvar, melanoma

#### Введение

Среди всех злокачественных заболеваний вульвы меланома занимает особое место. Это объясняется тем, что, составляя структурно до 10% всех первичных злокачественных неоплазий вульвы, меланома вульвы (МВ) является причиной до 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных новообразований вульвы [1–3]. Данный феномен состоит в том, что в отличие от плоскоклеточного рака вульвы меланома в значительной степени является представителем тех опухолей, для которых характерно не только развитие локальных рецидивов и/или регионарных метастазов, но и в не меньшей степени — возникновение отдаленных метастазов в различные органы и ткани. С другой стороны, феномен МВ можно объяснить и тем, что это заболевание не является болезнью с однозначно плохим прогнозом.

**Цель исследования** — оценка значения и выявление особенностей клинико-морфологических параметров у больных с МВ.

#### Материалы и методы

В основу исследования положены материалы анализа 40 больных с МВ, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с января

1980 г. по декабрь 2010 г. Исследование проводили в 2 этапа — ретроспективный (в период с января 1980 г. по декабрь 2005 г.,  $n = 31$ ) и проспективный (с января 2006 г. по декабрь 2010 г.,  $n = 9$ ). Для редких заболеваний, к которым относят и МВ, эта организация исследования в настоящее время является единственно возможной.

При изучении МВ различной морфологической структуры с особенностями проявления агрессивности опухолевого процесса был выполнен сравнительный анализ по всем изученным параметрам. Все больные получали хирургическое, комбинированное или комплексное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Для оценки клинических наблюдений и отдаленных результатов были проведены обработка архивных историй болезни, амбулаторных карт пациенток, активно мониторировавшихся после лечения, а также опрос ряда больных по телефону. Изучены протоколы операций, данные цитологического и гистологического исследований, описания операционного материала, протоколы патологоанатомических секций. Представлены анамнестические, клинико-диагностические, морфологические данные.

Обследование больных с МВ, результаты которого были использованы при выполнении данной

работы, складывалось из нескольких обязательных этапов: клинического, лабораторно-инструментального, рентгенологического (компьютерная и магнитно-резонансная томография, ангиографическое исследование), ультразвукового, морфологического. Окончательный диагноз с осуществлением стадирования заболевания устанавливали после гистологического исследования операционного материала.

### Результаты

Больные с МВ находились в широком возрастном диапазоне — от 23 до 82 лет. Средний возраст пациенток составил 50,2 года. По возрасту больные с МВ распределились следующим образом: большинство пациенток находились в возрастных группах 40–49 ( $n = 13$ ; 32,5 %) и 50–59 лет ( $n = 9$ ; 22,5 %) соответственно; 4 (10 %) — имели возрастной диапазон 20–29 лет; 4 (10 %) — 30–39 лет; 6 (15 %) — 60–69 лет; 3 (7,5 %) — 70–79 лет; 1 (2,5 %) — 80–89 лет. Таким образом, основная группа больных, а это чуть более половины всех пациенток ( $n = 22$ ; 55 %), находились в возрасте от 40 до 59 лет.

При анализе менструальной функции у больных с МВ значительных различий в зависимости от гистологического подтипа меланомы не выявлено. Средняя продолжительность менструального цикла составила  $28,5 \pm 0,5$  дня. У всех пациенток отмечено своевременное менархе —  $13,1 \pm 0,2$  года. Ни у одной из больных с МВ не зарегистрировано раннего (до 10 лет) и позднего (после 15 лет) наступления менархе.

В группе пациенток с МВ ( $n = 16$ ), находившихся в периоде постменопаузы, интервал от момента прекращения менструальной функции до начала развития заболевания составил в среднем 12,9 года (от 1 года до 37 лет).

При анализе генеративной функции у больных с МВ больших различий и отклонений от нормы не обнаружено. Подавляющее большинство пациенток ( $n = 37$ ; 92,5 %) имели в анамнезе беременности, у 2 больных беременности не было (к моменту выявления заболевания они не жили половой жизнью), у 1 (2,5 %) — диагностировано вторичное бесплодие. Число беременностей у обследуемых пациенток варьировало от 1 до 8 (в среднем 3), родов — от 1 до 3, аборт — от 1 до 6. В 2 (5 %) случаях диагноз был поставлен во время беременности.

Анализ сопутствующих гинекологических заболеваний показал, что большинство больных не имели какой-либо патологии органов репродуктивной системы.

При анализе семейного анамнеза по наличию меланомы или диспластических невусов каких-либо закономерностей не выявлено.

В ходе анализа сопутствующих соматических заболеваний зарегистрирована такая же частота встречаемости экстрагенитальной патологии, как и в обычной человеческой популяции, т. е. соматические заболевания приблизительно в 2 раза чаще наблюдались у пациенток, находившихся в периоде постменопаузы.

При тщательном сборе анамнеза 30 из 40 больных смогли точно назвать момент развития заболевания. Однако средний интервал времени от начала проявления заболевания до обращения за медицинской помощью составил 7 (от 1 до 24) мес.

В нашем исследовании у подавляющего числа пациенток ( $n = 33$ ; 82,5 %) клиническая картина МВ складывалась из одного или нескольких характерных симптомов. На мокнущие или кровянистые выделения из опухолевого образования вульвы жаловались 12 больных, на бурный рост опухоли вульвы в последние месяцы — 9, на наличие опухолевого образования вульвы — 8, на чувство зуда и жжения в области опухолевого образования — 5, на кашель, вызванный множественными метастазами МВ в легкие, — 1. У 2 (5 %) пациенток заболевание не проявило себя ни одним из перечисленных симптомов. В 5 (12,5 %) случаях первичная симптоматика была не установлена.

**Характеристика первичной опухоли.** Анатомическая локализация опухоли известна в 36 (90 %) наблюдениях, неизвестна — в 4 (10 %). Вовлечение в опухоль половых губ имело место у 29 (80,6 %) из 36 больных: в 13 (36,1 %) случаях — больших, в 10 (27,8 %) — малых половых губ, в 6 (16,7 %) — и тех, и других. В отличие от латеральной локализации среднелинейные структуры, такие как клитор или клитор с переходом на малую половую губу, были вовлечены в опухоль в 7 (19,4 %) наблюдениях (см. таблицу).

В зависимости от количества меланина возможны пигментные и беспигментные формы МВ. Несмотря на то что МВ обычно представляет пигментированное новообразование, от 10 до 27 % опухолей, по данным разных авторов, не пигментированы [4]. Клетки беспигментной меланомы не содержат меланин. В нашем исследовании большинство МВ оказались пигментсодержащими ( $n = 37$ ; 92,5 %), у 1 (2,5 %) больной выявлена малопигментная опухоль, у 2 (5 %) — беспигментные МВ.

МВ может иметь также изъязвленную и неизъязвленную формы. Почти у половины обследованных нами пациенток с МВ ( $n = 18$ ; 45 %) обнаружены изъязвления.

**Морфологическая характеристика подтипов МВ.** В соответствии с последней морфологической классификацией ВОЗ (Lyon, 2003) выделены 3 формы злокачественной МВ: поверхностная,



Анатомическая локализация МВ

Локализация	Данные РОНЦ им. Н.Н. Блохина, n (%)	Данные литературы, %
Неизвестна	4 (10)	Нет данных
Большие половые губы	13 (36,1)	27–51
Большие и малые половые губы	6 (16,7)	5–21
Малые половые губы	10 (27,8)	11–37
Клиитор	7 (19,4)	12–31

узловая и слизистая/акральная лентигозная. Приблизительно 25% наблюдаемых МВ не классифицируются ни по одному из гистологических подтипов [5].

В нашем исследовании были определены следующие гистологические подтипы МВ: узловая — 11 (27,5%) наблюдений, поверхностно распространяющаяся — 6 (15%), меланома типа злокачественного лентиго — 2 (5%); в 21 (52,5%) случае гистологический подтип меланомы не установлен (рис. 1, 2).

Система стадирования меланомы кожи Американского объединенного ракового комитета (American Joint Committee on Cancer — AJCC) применима и для МВ, поскольку этот тип опухоли вульвы, по данным отечественных и зарубежных ученых, является подтипом меланомы кожи, и для нее применимы все факторы прогноза меланомы кожи [6–8]. В связи с этим одними из критериев

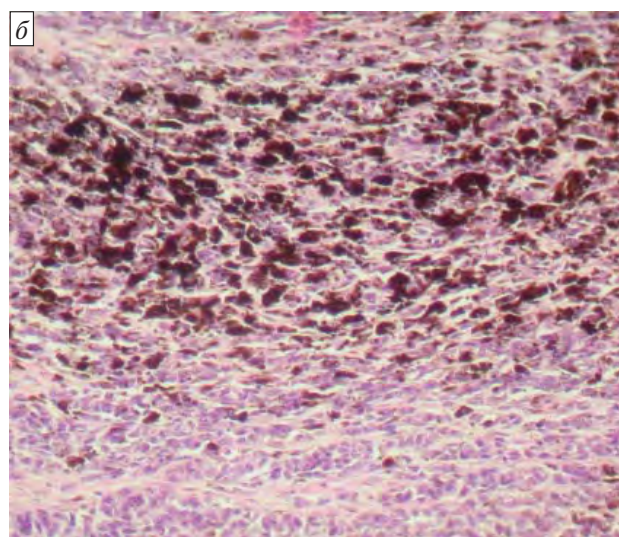
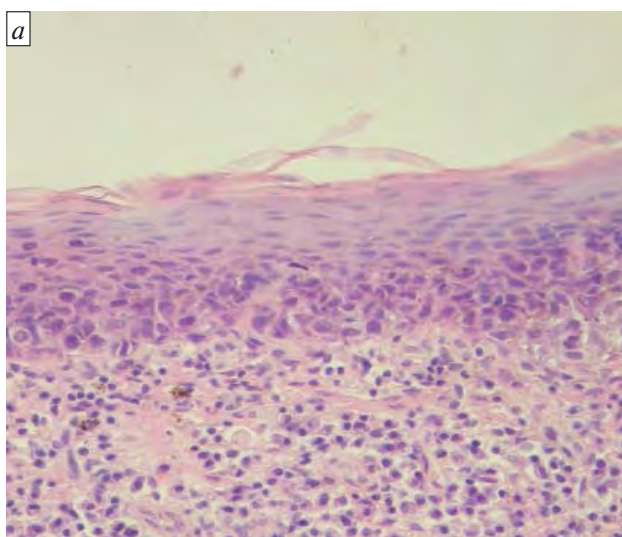
стадирования МВ остаются толщина первичной опухоли по Бреслоу и уровень инвазии от I до V по классификации, предложенной Кларком.

Толщина опухоли по Бреслоу определена в 34 (85%) наблюдениях: < 1 мм — у 7 (20,6%), 1,01–2,0 — у 1 (2,9%), 2,01–4 — у 6 (17,6%), > 4 мм — у 20 (58,9%) пациенток (рис. 3).

Уровень инвазии меланомы по Кларку установлен в 18 (45%) случаях: I–II — у 1, II — у 3, III — у 5, IV — у 7, V — у 2 больных (рис. 4).

### Заключение

Число работ, посвященных проблемам МВ, в литературе очень невелико. В настоящее время принципы ведения больных с МВ имеют скорее характер рекомендаций или опций и определяются личным опытом врача и/или традициями клиники, а не являются «золотым стандартом» лече-



**Рис. 1.** МВ: а — меланома типа злокачественного лентиго. Для этой опухоли характерны достаточно четкое ограниченное скопление и пролиферация атипичных меланоцитов в базальном слое эпидермиса. Окраска гематоксилин-эозином, × 200; б — узловая меланома. Опухоль представлена эпителиоидными полиморфными клетками. В цитоплазме части клеток содержится меланин. Окраска гематоксилин-эозином, × 400

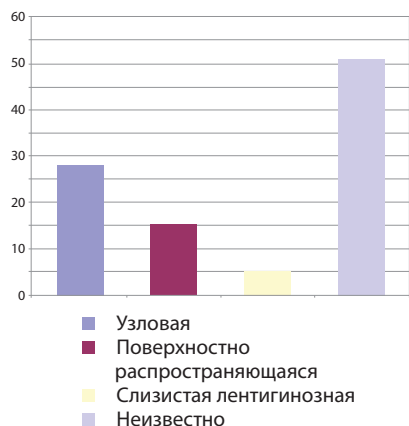


Рис. 2. Гистологические подтипы МВ

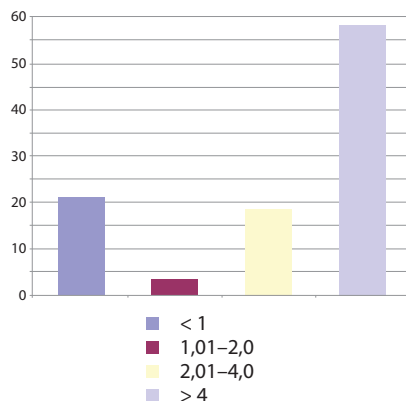


Рис. 3. Толщина МВ по Бреслоу, мм

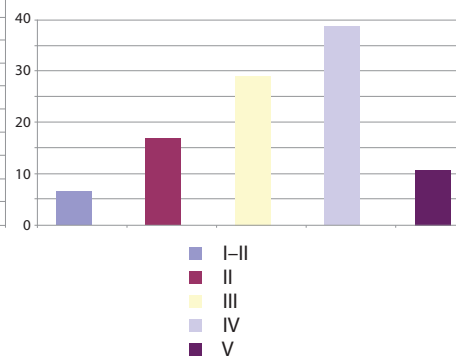


Рис. 4. Уровень инвазии МВ по Кларку

ния таких пациенток. В связи с этим любое исследование, посвященное проблеме МВ, может стать недостающей ступенькой на пути к выполнению крупных метаанализов по выявлению достовер-

ных закономерностей и взаимовлияния различных факторов на результаты лечения больных. Это и послужило поводом для проведения данного исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Panizzon R.G. Vulvar melanoma. *Semin Dermatol* 1996;15(1):67-70.
2. Raber G., Metrel V., Jackisch C. et al. Malignant melanoma of the vulva. Report of 89 patients. *Cancer* 1996;78(11):2353-8.
3. Ragnarsson-Olding B.K., Nilsson B.R., Kanter-Lewensohn L.R. et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 swedish females: predictors of survival. *Cancer* 1999;86(7):1285-93.
4. Ragnarsson-Olding B.K., Kanter-Lewensohn L.R., Lagerlof B. et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 swedish females: clinical observations and histopathologic features. *Cancer* 1999;86(7):1273-84.
5. Wilkinson E.J., Teixeira M.R. Tumors of the vulva. In: *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Tavassoli F.A., Devilee P. eds. Lyon: IARC Press, 2003; p. 314-34.
6. AJCC (American Joint Committee on Cancer) *Cancer Staging Manual*. Greene F.L., Page D.L., Fleming I.D. eds. 6th ed. N.Y.: Springer-Verlag, 2002.
7. Verschraegen C.F., Benjapibal M., Supakarapongkul W. et al. Vulvar melanoma at the M.D. Anderson Cancer Center: 25 years later. *Int Gynecol Cancer* 2001;11:359-64.
8. Wechter M.E., Reynolds R.K., Haefner H.K. et al. Vulvar melanoma: review of diagnosis, staging, and therapy. *J Low Genit Tract Dis* 2004;8(1):58-69.

### Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рецидивов рака шейки матки

**З.Н. Шавладзе, Т.П. Березовская, А.А. Прошин, Л.И. Крикунова, Л.С. Мкртчян**  
 ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск

**Контакты:** Татьяна Павловна Березовская [berez@mrrc.obninsk.ru](mailto:berez@mrrc.obninsk.ru)

**Цель исследования** — определение роли магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диспансерном наблюдении больных раком шейки матки (РШМ), перенесших лучевое и химиолучевое лечение, и описание вариантов МР-картины рецидивов РШМ в области таза.

**Материалы и методы.** Представлены результаты диспансерного наблюдения 82 больных инвазивным РШМ продолжительностью 4–47 (медиана — 12) мес.

**Результаты.** Из 82 пациенток с инвазивным РШМ у 25 были обнаружены рецидивы в области таза, в 23 случаях — с использованием МРТ (6 — в шейке матки, 2 — в теле матки, 2 — во влагалище, 2 — в параметрии, 10 — в подвздошных и 5 — в парааортальных лимфатических узлах, 5 — в стенке таза).

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что МРТ таза является эффективным методом выявления и оценки распространенности рецидива в области таза и целесообразно включение его в объем диспансерного обследования после лучевого и химиолучевого лечения больных инвазивным РШМ.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, рецидивы, магнитно-резонансная томография, лучевая диагностика

#### Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrent cancer of the cervix uteri

**Z. N. Shavladze, T.P. Berezovskaya, A.A. Proshin, L.I. Krikunova, L.S. Mkrтчyan**  
 Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk

**Objective:** to define a role of magnetic resonance imaging (MRI) in the follow-up of patients with cancer of the cervix uteri (CCU), who have undergone radiation therapy and chemoradiation therapy and to describe the types of the MRI pattern of recurrent CCU in the pelvic region.

**Materials and methods.** The results of a follow-up of 82 patients with a 4-47- (median 12 months) month history of invasive CCU were analyzed.

**Results.** Out of the 82 patients with invasive CCU, 25 were found to have pelvic recurrences; in 23 cases MRI revealed the latter (in the cervix uteri (n = 6), corpus uteri (n = 2), vagina (n = 2), parametrium (n = 2), iliac (n = 10), paraaortic (n = 5) lymph nodes, and pelvic wall (n = 5).

**Conclusion.** The findings suggest that pelvic MRI is an effective technique to detect and estimate the extent of a pelvic recurrence and it is expedient to incorporate it into the scope of a follow-up after radiation therapy and chemoradiation therapy in patients with invasive CCU.

**Key words:** cancer of the cervix uteri, recurrences, magnetic resonance imaging, radiation diagnosis

#### Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 6-е (5,3%) ранговое место в структуре общей онкологической заболеваемости у женщин в России и 2-е после рака тела матки — среди злокачественных опухолей внутренних репродуктивных органов [1]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении РШМ за последние годы, у 25–30% пациенток с инвазивной его формой возникают рецидивы заболевания, большинство из которых — примерно 60% — выявляют в первые 2 года и около 90% — в первые 5 лет после окончания лечения. Рецидив опухоли является причиной смерти 30% больных инвазивным РШМ [2].

Рецидивом принято считать местное возобновление опухолевого роста или появление отдаленных метастазов спустя 6 мес после полной регрессии первичной опухоли; возобновление роста опухоли в более ранний срок считается продолженным ростом. РШМ чаще всего рецидивирует местно, в области таза или парааортальных лимфатических узлов (ЛУ) [3]. При гематогенном метастазировании в первую очередь поражаются печень, легкие и кости. Рецидивы в тазу после хирургического лечения обычно локализируются в культе влагалища и/или в стенке таза [4], тогда как после лучевого лечения возникновение рецидива наиболее вероятно в латеральных от-

делах параметрия [5]. Канцероматоз брюшины не типичен для рецидива РШМ. Доказана прогностическая значимость локализации рецидивов РШМ в области таза: так, общая 5-летняя выживаемость больных с центральным рецидивом после хирургического лечения составила 42%, а с рецидивом в стенке таза — всего 10% [6]. Возможности лечения рецидивов РШМ в области таза до сих пор ограничены и зависят от предшествовавшего вида лечения. При центральных рецидивах после лучевой или химиотерапии первичной опухоли возможно хирургическое лечение (экзентерация). Латеральные рецидивы после хирургического вмешательства подлежат химиолучевому лечению [7]. Раннее выявление рецидива, часто развивающегося без выраженных клинических проявлений, способствует своевременному началу лечения и улучшению прогноза. Шансы на раннее обнаружение рецидивов РШМ в области таза увеличиваются при использовании современных инструментальных методов исследования, в частности магнитно-резонансной (МРТ) [8] и позитронно-эмиссионной (ПЭТ) томографии. Следует отметить, что доступность магнитно-резонансных (МР) исследований в нашей стране в последние годы заметно возросла.

**Цель исследования** — определение роли МРТ в диспансерном наблюдении больных РШМ, перенесших лучевое и химиолучевое лечение, и описание вариантов МР-картины рецидивов РШМ в области таза.

#### Материалы и методы

В основу исследования легли результаты диспансерного наблюдения 82 больных инвазивным РШМ, получавших лучевое или химиолучевое лечение в ФГБУ МРНЦ в период с февраля 2006 г. по июнь 2010 г. Срок наблюдения составил от 4 до 47 (медиана — 12) мес. Клиническое обследование проводили с периодичностью 1 раз в 3 мес в течение первого года после лечения, затем 1 раз в 6 мес. Объем инструментального обследования включал трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковые исследования (УЗИ) таза, УЗИ брюшной полости, применение по показаниям рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики. МРТ таза на различных сроках после окончания лечения была проведена 77 (94%) пациенткам. Выявленные рецидивы во всех случаях были подтверждены гистологически или результатами динамического наблюдения. Интересна корреляция данных МРТ, УЗИ с результатами анализа SCC.

МРТ проводили на МР-томографе Symphony (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Использовали стандартный протокол МРТ таза, включавший режимы T1, T2 и МР-урографию.

#### Результаты и обсуждение

Рецидив заболевания был обнаружен у 30 из 82 пациенток на сроках от 6 до 37 (медиана — 8) мес после окончания лечения. Рецидивы в области таза или метастазы в парааортальных ЛУ выявлены у 25 (83%) больных. Отдаленные метастазы диагностированы у 5 (17%) пациенток: в 2 случаях имело место метастатическое поражение печени (обнаружено при УЗИ и подтверждено данными компьютерной томографии — КТ); в 2 — солитарные метастазы в легких (выявлены при проведении рентгенологических исследований); в 1 — генерализованное метастатическое поражение скелета (верифицировано при остеосцинтиграфии).

Рецидивы в области таза были диагностированы у 25 больных, в том числе у 2 — при физикальном исследовании и у 1 — при УЗИ, вследствие чего дальнейшее обследование с использованием МРТ не проводили. У 22 пациенток для выявления рецидива потребовалось проведение МРТ таза. Таким образом, диагноз подавляющего большинства рецидивов РШМ в области таза был установлен с помощью МРТ, что свидетельствует об эффективности метода. Вопрос об оптимальном объеме обследования при диспансерном наблюдении больных РШМ до настоящего времени носит дискуссионный характер [9]. Согласно данным систематического обзора, подготовленного канадскими учеными, выявление асимптомных рецидивов в 29–71% случаев происходило благодаря проведению физикального исследования, в 20–47% — рентгенографии грудной клетки, в 0–34% — КТ, в 0–17% — цитологического исследования влагалищного мазка [10]. По данным R. Manfredi et al. [4], средний объем рецидивных опухолей, обнаруженных с помощью МРТ, после хирургического лечения рака матки составил 18 см<sup>3</sup>, причем в 50% случаев полная регрессия их была достигнута после химиолучевого лечения. Следует отметить, что по результатам исследований последних лет наиболее раннюю диагностику рецидива в области таза обеспечивает метод ФДГ-ПЭТ (ПЭТ с применением фтордезоксиглюкозы), однако авторы отмечают, что пока не ясно, может ли это повлиять на общую выживаемость больных РШМ [11].

В последние годы в литературе появились сообщения о целесообразности использования антигена SCC (squamous cell carcinoma antigen) в мониторинге больных РШМ после химиолучевого лечения [12], поскольку в 66–90% случаев развитие рецидива сопровождается повышением уровня этого опухолеассоциированного маркера в сыворотке крови. Временной промежуток между повышением уровня антигена в сыворотке крови и клиническим проявлением рецидива составляет в среднем 2–6 мес.

К сожалению, мы не располагаем собственным опытом применения SCC.

Среди рецидивов РШМ, диагностируемых в области таза, выделяют центральные, к которым, помимо местных рецидивов, развивающихся в шейке матки, большинство авторов относят рецидивы, возникающие в теле матки, стенках, сводах или культе влагалища. Вместе с тем некоторые авторы считают центральными только местные рецидивы, развивающиеся в шейке матки, и относят остальные, в том числе возникающие во влагалище и теле матки, к периферическим рецидивам [13]. В нашей работе мы придерживались более широкого толкования центрального рецидива и относили к нему возобновление опухолевого роста во влагалище, шейке и теле матки.

В группу латеральных рецидивов, как правило, объединяют параметральные рецидивы, поражение регионарных ЛУ и рецидивы в стенке таза. Эти рецидивы имеют особенно неблагоприятный прогноз и тяжелее всего поддаются лечению.

В отдельную группу обычно выделяют метастазы, возникающие в парааортальных ЛУ. Кроме того, встречаются комбинированные рецидивы с широким вовлечением органов и структур таза, например центральный рецидив в сводах влагалища с распространением на стенку таза и метастазы в парааортальные ЛУ.

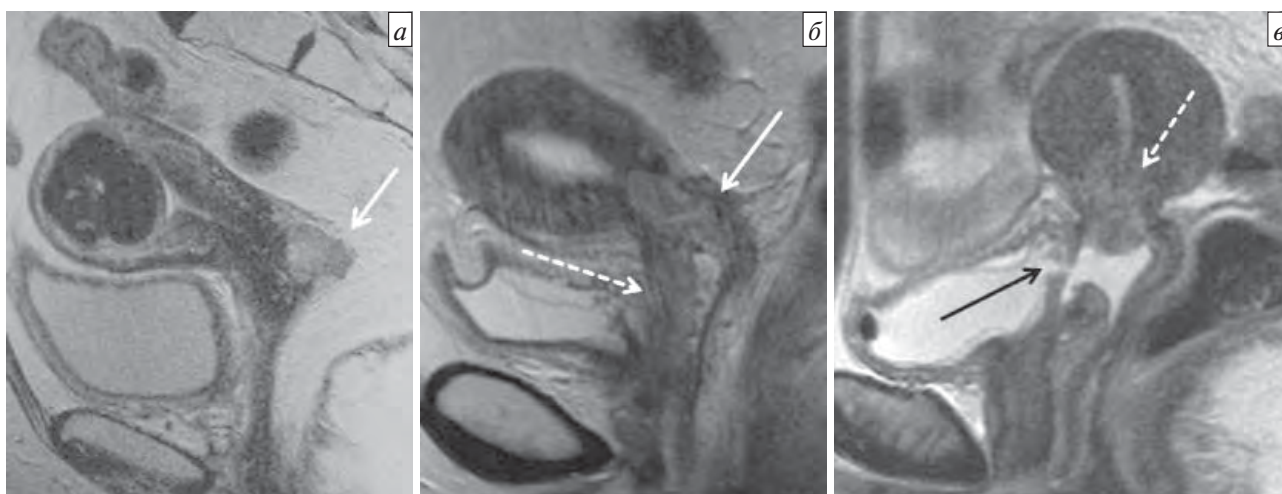
Локализация выявленных нами у 22 больных при выполнении МРТ таза рецидивов представлена в таблице, из которой видно, что у наших пациенток после лучевого и химиолучевого лечения латеральные рецидивы встречались почти в 2 раза чаще, чем центральные и парааортальные. При централь-

*Характеристика рецидивов РШМ в области таза, выявленных у 22 пациенток при динамическом наблюдении с использованием МРТ*

Локализация рецидива	Число рецидивов (%)	Срок выявления, мес (медиана)
Центральный рецидив:	10 (27)	
в шейке матки	6 (60)	7–13 (9)
в теле матки	2 (20)	12–17 (14,5)
во влагалище	2 (20)	7–10 (8,5)
Латеральный рецидив:	17 (46)	
в параметрии	2 (12)	7–12 (9,5)
в подвздошных ЛУ	10 (59)	6–17 (8)
в стенке таза	5 (29)	7–22 (15)
Рецидив в парааортальных ЛУ (отдаленные метастазы)	10 (27)	6–22 (11)
Всего	37 (100)	

ных рецидивах преобладало местное возобновление опухолевого роста в шейке матки. При распространенных рецидивах ( $n=11$ ) в 54% случаев наблюдалось сочетание центрального рецидива и метастатического поражения тазовых и/или парааортальных ЛУ.

Остановимся подробнее на МР-изображении рецидивов РШМ, возникших в области таза после лучевого/химиолучевого лечения. Типичная МР-картина местного рецидива была выявлена в 6 случаях и характеризовалась наличием бугристого образования в шейке матки со средней интенсивностью сигнала в режиме T2 [14]. Рецидивная опухоль, так же как и первичная, может инфильтрировать параметрий, стенки влагалища и тело матки. Тяжелым

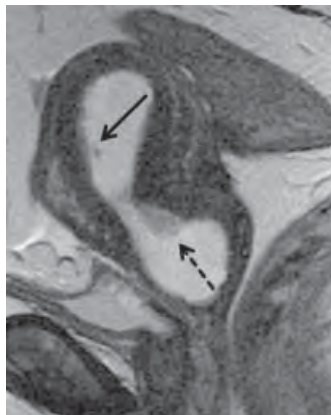


**Рис. 1.** МР-изображение местных рецидивов РШМ на T2-взвешенном изображении (ВИ) в сагиттальной плоскости: а — образование со средней интенсивностью сигнала по задней стенке шейки матки (стрелка); б — образование со средней интенсивностью сигнала в области цервикального канала и внутреннего зева матки (стрелка), распространяющееся на переднюю стенку влагалища (пунктирная стрелка); в — образование со средней интенсивностью сигнала в области редуцированной шейки и нижнего сегмента тела матки (пунктирная стрелка) с вовлечением задней стенки мочевого пузыря, сообщающегося с просветом влагалища через дефект в задней стенке (пузырно-влагалищный свищ)

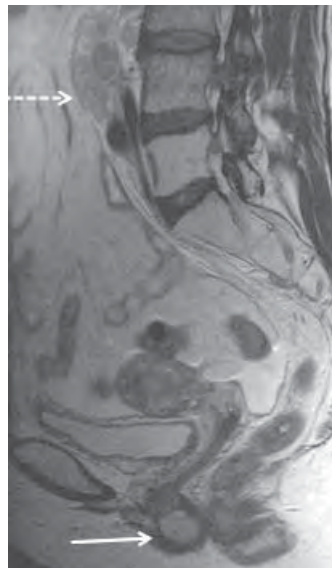
осложнением рецидива являются пузырно-влагалищные или прямокишечно-влагалищные свищи, формирующиеся в результате опухолевой инфильтрации соседних органов (рис. 1).

МР-признаком наличия остаточной опухоли после лучевого лечения является сохранение в строке шейки матки гиперинтенсивного участка на T2-ВИ. В связи с тем что подобная МР-картина неспецифична и может соответствовать постлучевым изменениям, она требует гистологической верификации или динамического наблюдения. С учетом постепенной регрессии местных лучевых реакций некоторые авторы рекомендуют выполнять МРТ таза не ранее чем через 6 мес после окончания лучевого или химиолучевого лечения РШМ [15]. Вместе с тем в последнее время появились работы, свидетельствующие о важном прогностическом значении данных МРТ относительно объема опухоли и степени его сокращения сразу после окончания или даже в процессе проведения лучевого лечения [13, 16, 17]. Проведенный нами у больных с местными рецидивами в шейке матки ретроспективный анализ исходных МР-томограмм показал, что объем первичной опухоли у них был значительным (медиана — 35 см<sup>3</sup>).

Центральный рецидив, локализованный в теле матки, был обнаружен нами у 2 пациенток, и в обоих случаях сопровождался скоплением жидкости в полости матки (гидрометра), на фоне которой определялись пристеночные дополнительные образования (рис. 2). Причиной скопления серозной или геморрагической жидкости в полости матки также может быть нарушение оттока, вызванное облитерацией цервикального канала или влагалища после облучения [2]. В пользу рецидива свидетельствует визуализация в полости матки пристеночных мягкотканых образований, которые, однако, приходится дифференцировать с фибринозными наложениями. Диагноз рецидива может быть подтвержден цитологически после получения аспирата из полости матки.



**Рис. 2.** МР-изображение центрального рецидива РШМ в матке на T2-ВИ в сагиттальной плоскости: полость матки, цервикальный канал и верхняя треть влагалища выше уровня его адгезии расширены в виде песочных часов, содержат жидкость, на фоне которой определяются пристеночные мягкотканые образования со средней интенсивностью сигнала (стрелки)



**Рис. 3.** МР-изображение рецидива РШМ во влагалище на T2-ВИ в сагиттальной плоскости: в дистальных отделах влагалища определяется округлое образование со средней интенсивностью сигнала (стрелка); по ходу брюшной аорты визуализируется конгломерат увеличенных ЛУ (пунктирная стрелка)

Рецидивы во влагалище в обоих выявленных нами случаях имели вид узловых образований и были локализованы в нижней трети влагалища (рис. 3), что позволяет предполагать их метастатический характер. Имеются указания на то, что рецидивы во влагалище наиболее часто локализуются в области сводов [15]. Согласно данным литературы, наличие опухолевого узла в стенке влагалища является достоверным признаком рецидива в отличие от диффузного или ограниченного утолщения стенок влагалища с повышенным МР-сигналом, которое необходимо дифференцировать с лучевым эпителиитом.

Изолированные параметральные рецидивы в нашем исследовании определялись в виде дополнительных образований в клетчатке таза, имели неровные контуры и среднюю интенсивность сигнала на T2-ВИ (рис. 4). Опухолевый рост в параметрии



**Рис. 4.** МР-изображение рецидива РШМ в параметрии на T2-ВИ в аксиальной плоскости: образование со средней интенсивностью сигнала (обведено) определяется слева в задних отделах параметриальной клетчатки

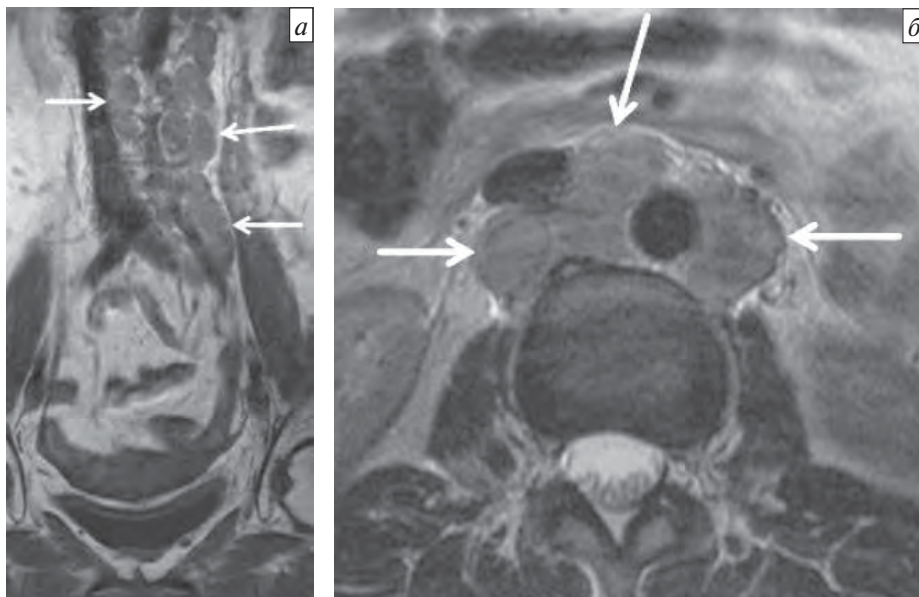
был выявлен на сроках не более года после окончания специфического лечения, т. е. довольно рано, что хорошо согласуется с распространенной точкой зрения о том, что параметральный рецидив возникает вследствие недостаточного лечебного воздействия на латеральные отделы таза. Рецидив в параметрии является достаточно сложным в плане гистологической верификации и подтверждается в процессе выполнения пункционной биопсии либо при динамическом наблюдении. При МРТ может возникнуть необходимость дифференцировать параметральный рецидив от внутритазового лучевого фиброза. Последний характеризуется наличием в клетчатке таза тяжей с низким МР-сигналом. Визуализация на этом фоне образований с более высоким сигналом на Т2-ВИ может свидетельствовать о включениях опухолевой ткани, однако этот признак не является высокоспецифичным [18].

По данным ряда исследований, проведенных за рубежом, чувствительность МРТ таза (без применения контрастных препаратов) в выявлении рецидивов РШМ составляет 90–91 %, при этом показатели специфичности относительно невысоки (22–38 %), что обусловлено сложностью проведения дифференциальной диагностики с постлучевыми (фиброзными, воспалительными, некротическими) изменениями. Выполнение МРТ с динамическим контрастным усилением позволило повысить специфичность до 67 % [18], хотя методика анализа фармакокинетики препаратов гадолиния при динамическом контрастировании по разным причинам пока не получила широкого распространения. При оценке лечебного эффекта, особенно в первые 6 мес после окончания терапии, когда дифференциация с постлучевыми изменениями наиболее сложна,

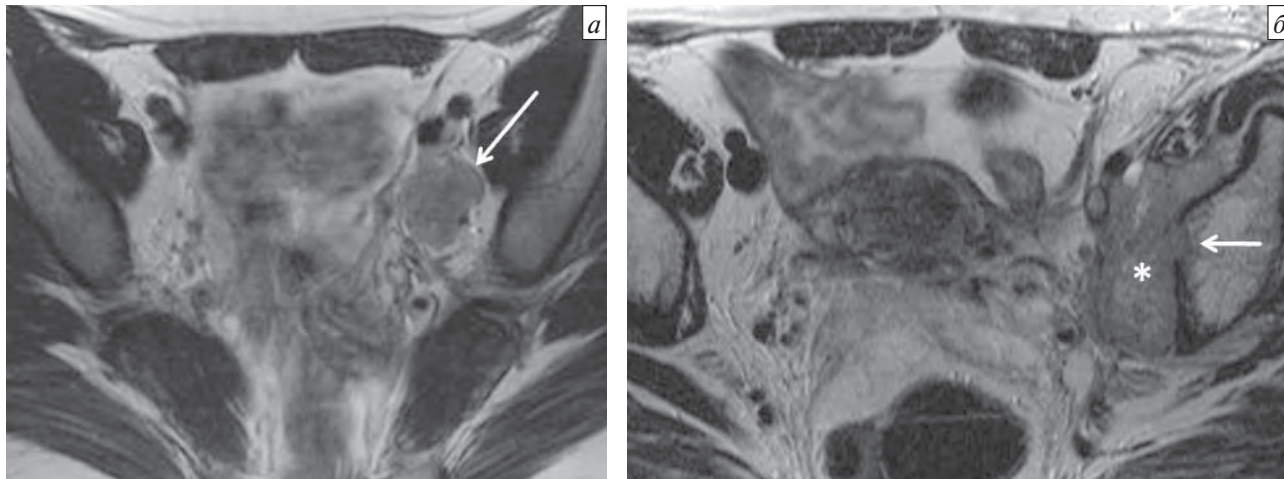
большие надежды связывают с молекулярными изображениями, к которым относят диффузионно-взвешенное МР-изображение и ФДГ-ПЭТ/КТ [19].

Метастатическое поражение подвздошных и парааортальных ЛУ имеет схожие МР-признаки, однако в прогностическом отношении последнее является наименее благоприятным [2]. Основным признаком поражения ЛУ на МР-томограммах служит прогрессирующее со временем увеличение их размеров. Границей нормы для овального узла принят поперечник диаметром < 10 мм, для округлого узла — < 8 мм. Выявление увеличенных ЛУ возможно при использовании различных режимов и плоскостей исследования, однако большинство авторов отдают предпочтение либо Т1-ВИ в коронарной плоскости, либо Т2-ВИ в аксиальной плоскости. Наличие множества увеличенных округлых ЛУ или их конгломератов позволяет с высокой степенью уверенности предполагать метастатический характер лимфаденопатии (рис. 5). Нечастым, но специфичным признаком метастатического поражения ЛУ является наличие в его структуре МР-признаков некроза.

Прогрессирование опухолевого роста в подвздошных ЛУ приводит к инфильтрации окружающей клетчатки, мышц и костей, т. е. к развитию рецидива в стенке таза. Более поздние, по сравнению с другими вариантами латеральных рецидивов, сроки их выявления служат косвенным подтверждением этого факта (см. таблицу). На МР-томограммах исчезает жировая прослойка между опухолью и стенкой таза, повышается сигнал от инфильтрированных тазовых мышц, возможно появление деструкции прилежащих костей таза (рис. 6). Вовлечение сосудов в опухолевый конгломерат становится



**Рис. 5.** МР-изображение метастазов в парааортальные ЛУ (стрелки): а — на коронарном Т1-ВИ; б — на аксиальном Т2-ВИ



**Рис. 6.** МР-изображение латеральных рецидивов РШМ на аксиальных T2-ВИ: а — увеличенный слева подвздошный ЛУ с бугристыми контурами (стрелка); б — опухолевый инфильтрат у левой стенки таза (звездочка) с деструкцией кортикальной пластинки прилежащей подвздошной кости (стрелка)

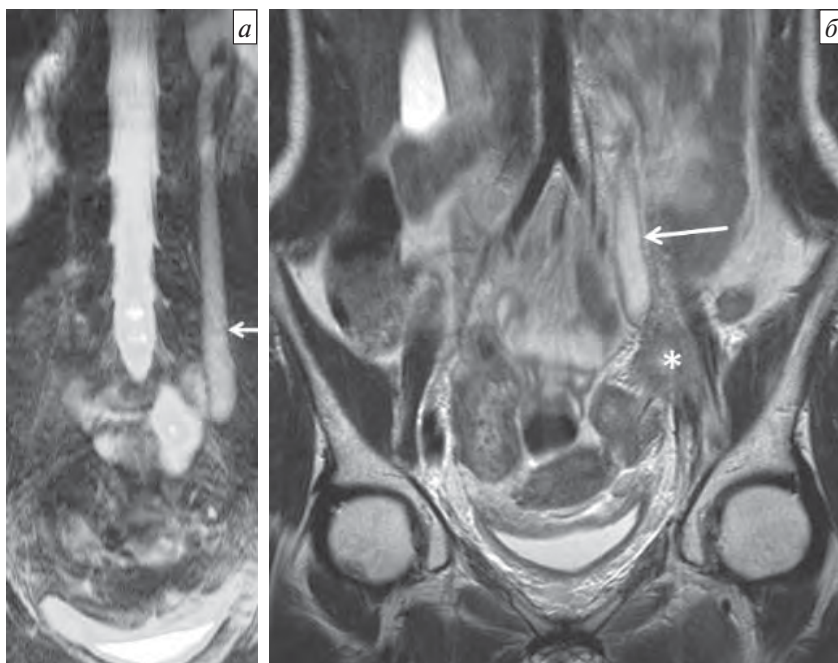
причиной возникновения лимфостаза, тромбфлебита и флеботромбоза, что клинически проявляется отеком нижней конечности. Инфильтрация седалищного нерва приводит к появлению выраженного болевого синдрома. В данной ситуации клиническая симптоматика сопровождается типичными изменениями на МР-томограммах, что без труда позволяет установить диагноз.

Конгломераты увеличенных ЛУ могут стать причиной обструкции мочеточника с последующим развитием гидронефроза. Клинически раннее выявление обструкции мочеточника затруднено, так как протекает бессимптомно, однако расширенный мочеточник можно легко обнаружить на МР-урограммах. Уретерэктазия была обнаружена

нами в 6 случаях, причем в половине из них сдавление мочеточника определялось на уровне входа в малый таз. Выполнение МРТ таза помогает установить причину обструкции мочеточника, разграничивая рецидив и внутритазовый лучевой фиброз. Наличие увеличенных ЛУ обуславливает сдавление мочеточника на уровне средней и верхней трети (рис. 7), тогда как обструкция на юкставезикальном уровне, как правило, вызвана развитием рецидивов в параметрии.

### Выводы

1. МРТ таза является эффективным методом диагностики рецидивов, возникающих в области таза и забрюшинных ЛУ, и может быть рекомендо-



**Рис. 7.** МР-изображение уретерэктазии слева (стрелки): а — на МР-урограмме в коронарной плоскости; б — на T2-ВИ в коронарной плоскости; дистальнее расширенного мочеточника определяется бугристый конгломерат увеличенных подвздошных ЛУ (звездочка)



вана для включения в объем клинического обследования при диспансерном наблюдении больных после лучевого/химиолучевого лечения РШМ.

2. МР-картина рецидивов РШМ, развившихся после лучевого/химиолучевого лечения, характеризуется полиморфизмом, позволяет оценить распространенность опухолевого процесса в области таза

и выделить в соответствии с клинической классификацией центральные, латеральные и парааортальные рецидивы.

3. После проведения лучевого/химиолучевого лечения отмечено более частое возникновение латеральных рецидивов в области таза по сравнению с центральными и парааортальными.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2010.
2. Walsh J.W. Computed tomography of the pelvis. NY: Churchill Livingstone, 1985.
3. Burke T.W., Hoskins W.J., Heller P.B. et al. Clinical patterns of tumor recurrence after radical hysterectomy in stage IB cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1987;69:382–5.
4. Manfredi R., Baltieri S., Tognolini A. Recurrent uterine cancer after surgery: magnetic resonance imaging patterns and their changes after concomitant chemoradiation. *Radiol Med* 2008;113(8):1143–56.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002.
6. Hille A., Weiss E., Hess C.F. Therapeutic outcome and prognostic factors in the radiotherapy of recurrences of cervical carcinoma following surgery. *Strahlenther Onkol* 2003;179(11):742–7.
7. Berek J.S., Novak E. Berek & Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; p. 1441.
8. Березовская Т.П., Дьячков А.А., Валькова В.Н. Магнитно-резонансная томография при опухолях матки и придатков. Архангельск, 2002.
9. Zola P., Fuso L., Piovano E. et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107(1 Suppl 1):150–4.
10. Elit L., Fyles A.W., Devries M.C. et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114(3):528–35.
11. Magne N., Chargari C., Devine C.E. et al. New trends in the evaluation and treatment of cervical cancer: the role of FDG-PET. *Cancer Treat Rev* 2008;43(8):671–81.
12. Yoon S.M., Shin K.H., Kim J.-Y. et al. Use of serum squamous cell carcinoma antigen for follow-up monitoring of cervical cancer patients who were treated by concurrent chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2010;5:78–83.
13. Saida T., Tanaka Y.O., Ohara K. et al. Can MRI predict local control of uterine cervical cancer immediately after radiation therapy? *Magn Reson Med* 2010;9(3):141–8.
14. Jeong Y.Y., Kang H.K., Chung T.W. et al. Uterine cervical carcinoma after therapy: CT and MR imaging findings. *Radiographics* 2003;23:969–81.
15. Kaur H., Silverman P.M., Iyer R.B. et al. Diagnosis, staging, and surveillance of cervical carcinoma. *Am J Roentgenol* 2003;180:1621–32.
16. Wang J.Z., Mayr N.A., Zhang D. Sequential magnetic resonance imaging of cervical cancer: the predictive value of absolute tumor volume and regression ratio measured before, during, and after radiation therapy. *Cancer* 2010;116(21):5093–101.
17. Mayr N.A., Wang J.Z., Lo S.S. et al. Translating response during therapy into ultimate treatment outcome: a personalized 4-dimensional MRI tumor volumetric regression approach in cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:719–27.
18. Weber T.M., Sostman D.H., Spritzer C.E. et al. Cervical carcinoma: determination of recurrent tumor extent versus radiation changes with MR imaging. *Radiology* 1995;194:135–9.
19. Kinkel K., Ariche M., Tardivon A.A. et al. Differentiation between recurrent tumor and benign conditions after treatment of gynecologic pelvic carcinoma: value of dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 1997;204:55–63.
20. Liyanage S.H., Roberts S.A., Rockall A.G. MRI and PET scan for primary staging and detection of cervical cancer recurrence. *Women's Health* 2010;6(2):251–69.

## Протеомика в диагностике рака яичников

В.Е. Шевченко<sup>1</sup>, Н.Е. Арноцкая<sup>1</sup>, Д.Е. Макаров<sup>1</sup>, Н.Р. Погосян<sup>2</sup>, К.И. Жордания<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория онкопротеомики, <sup>2</sup>гинекологическое отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Валерий Евгеньевич Шевченко vshev@nm.ru

В последнее время протеомика находит широкое применение для объяснения молекулярных механизмов возникновения рака и поиска биомаркеров, которые могут использоваться для диагностики и/или прогноза развития заболевания. В статье представлен краткий обзор протеомных исследований по обнаружению биомаркеров рака яичников с учетом различных типов биологических образцов.

**Ключевые слова:** рак яичников, протеомика, биомаркеры

### Proteomics in the diagnosis of ovarian cancer

V.E. Shevchenko<sup>1</sup>, N.E. Arnotskaya<sup>1</sup>, D.E. Makarov<sup>1</sup>, N.R. Pogosyan<sup>2</sup>, K.I. Zhordania<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oncoproteomics Laboratory, <sup>2</sup>Gynecology Department

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

Proteomics has recently found wide application to account for the molecular mechanisms of cancer and to search for biomarkers that may be used to diagnose and/or predict the development of the disease. The paper briefly reviews proteomic studies to detect ovarian cancer biomarkers, by taking into account different types of biological samples.

**Key words:** ovarian cancer, proteomics, biomarkers

#### Биомаркеры рака яичников, используемые в клинической практике

В начальной стадии рак яичников (РЯ) — относительно бессимптомное заболевание, поэтому ранняя его диагностика представляет сложную задачу. Отсутствие достаточно высокоинформативных скрининговых тестов приводит к тому, что у большинства (75 %) пациенток РЯ диагностируют на поздней (III–IV) стадии болезни с 5-летней средней выживаемостью приблизительно 40 % для стадии III и < 20 % — для стадии IV [1–5]. Напротив, у больных с I стадией РЯ выживаемость составляет около 95 %, и большинство пациенток излечиваются полностью. Таким образом, ранняя диагностика с использованием биомаркеров может оказать существенное влияние на показатели летальности при РЯ.

Для достижения минимального положительного прогностического значения 10 % в общей популяции идеальный биомаркер для РЯ должен иметь чувствительность 100 % и специфичность — как минимум 99,6 % [6]. При использовании для диагностирования РЯ сывороточного биомаркера СА-125 с пороговым значением 35 Ед/мл чувствительность составляет 65 % и специфичность — 97 % с положительным прогностическим значением 10 % [7]. Повышение этого маркера отмечено в 80–90 % наблюдений при поздней стадии заболевания

и в 50–60 % — при ранней стадии. Возможны также ложноположительные результаты при доброкачественных формах опухоли, физиологических изменениях (менструация или беременность), туберкулезе и других злокачественных новообразованиях (рак матки, толстой кишки, желудка и др.). Таким образом, в целом данный маркер одобрен для контроля заболевания, а не для его обнаружения. Установлены и некоторые другие биохимические маркеры, например лизофосфотидиловая кислота, остеопонин, антиген, ассоциированный с карциномой яичников, и HE4 [8–11]. HE4 имеет более высокую чувствительность для ранней стадии заболевания, чем СА-125 [9, 12], и одобрен недавно, аналогично СА-125, как биомаркер для контроля появления рецидива.

Комбинация нескольких маркеров — новая парадигма для увеличения чувствительности и специфичности диагностических тестов. Для детектирования РЯ комбинировали СА-125 с известными биомаркерами различных видов рака [13–16]. Использование панелей из 4–5 протеинов улучшало специфичность и чувствительность теста по сравнению с применением только одного СА-125 (для ранней стадии рака чувствительность составила от 45 до 70 % при неизменной специфичности) [16]. При дифференцировании доброкачественных и злокачественных опухолей яичников удалось по-

высить чувствительность и специфичность с 78,1 и 76,8 до 90,6 и 93,2% соответственно [14]. R.G. Moore et al. [9] продемонстрировали, что благодаря использованию комбинации СА-125 и HE4 можно дифференцировать доброкачественную опухоль от злокачественной с чувствительностью 76,4% и специфичностью 95% (по сравнению с 43,3% для одного только СА-125). Таким образом, применение набора биомаркеров является перспективным подходом к диагностике РЯ.

### Протеомика

Протеомика — изучение протеома, включающего все белки, вырабатываемые клеткой во время ее жизненного цикла. Это динамический процесс, который изменяется непрерывно в результате воздействия многих факторов. Белки фактически представляют функциональные молекулы в клетке. При анализе протеом в различных биообъектах можно обнаружить изменения в уровнях протеинов, например при развитии заболевания. Для улучшения результатов протеомных исследований при поиске биомаркеров были использованы различные биообразцы, которые имеют свои достоинства и недостатки. В основном анализ проводили с применением различных масс-спектрометрических методов, в том числе масс-спектрометрии (МС) с усиленной поверхностью лазерной десорбцией/ионизацией (УПЛДИ-МС) [17].

### Биологические жидкости

В большинстве протеомных исследований использованы образцы крови для поиска биомаркеров, так как они могут содержать белки или пептиды, специфические для пораженного органа. Однако при изучении плазмы/сыворотки крови возникают проблемы, связанные с присутствием высокопредставленных белков (ВПБ), таких как альбумин, белки комплемента или каскада коагуляции и иммуноглобулины (Ig), маскирующих низкопредставленные белки (НПБ) и, вероятно, более интересные белки или пептиды.

Большая часть работ выполнена на образцах сыворотки, так как плазма содержит белки, связанные со свертыванием крови. Однако согласно проекту Plasma Proteome Project Международной организации протеом человека (Human Proteome Organization — HUPO) вместо сыворотки рекомендуется использовать плазму, поскольку спонтанное или ускоренное свертывание трудно стандартизировать [18], и до 40% пептидов в сыворотке специфичны только для нее [19].

E.F. Petricoin et al. [17] впервые применили протеомику для обнаружения биомаркеров РЯ в образцах сыворотки 50 больных и сравнили их

с 50 образцами, полученными от здоровых пациентов. Благодаря использованию УПЛДИ-МС они выявили специфический для РЯ набор белков и применили его к новой серии валидации (50 больных РЯ и 66 здоровых женщин). Эти результаты продемонстрировали 100% чувствительность и 95% специфичность. При анализе полученных данных ряд авторов указали, в частности, на необходимость: 1) идентификации дифференциально экспрессированных протеинов (ДЭП); 2) определения целевой популяции; 3) использования стандартизированных протоколов и правильного применения методик для получения воспроизводимых результатов [20–24]. Позже с помощью масс-спектрометра высокого разрешения те же авторы определили профиль белков в сыворотке больных РЯ, который давал 100% чувствительность и специфичность [25]. K.A. Baggerly et al. [26] указывали на погрешности измерений в подобных экспериментах, связанные, в частности, с отсутствием рандомизации образцов контрольной группы и больных РЯ. Впоследствии несколько лабораторий использовали подобные методики для поиска биомаркеров РЯ. A.J. Rai et al. [7] предложили дискриминационную модель с 7 маркерами для дифференцирования больных РЯ и здоровых пациенток. Авторами были выделены 3 белка (трансферрин — TF, гаптоглобин — HAP и тяжелая цепь Ig), относящиеся к БОФ. W. Ye et al. [27] идентифицировали  $\alpha$ -субъединицу HAP, повышение уровня которой было зарегистрировано в сыворотке крови больных РЯ. N. Ahmed et al. [28] обнаружили изоформы предшественника HAP1 и сопоставили эти данные с результатами иммуногистохимического анализа образцов ткани. HAP1 присутствовал в злокачественном эпителии яичников и строме, кровеносных сосудах и областях с миксоматозной стромой, а также в сосудистых пространствах. В нормальном поверхностном эпителии яичников HAP1 не выявлен.

K.R. Kozak et al. [29] представили 3 панели дифференциально экспрессированных белков, встречающихся у больных РЯ. Первая панель позволяла дифференцировать больных с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников, а две другие — пациенток с ранней стадией заболевания и здоровых женщин. Образцы подразделяли на обучающую серию и серию валидации. При тестировании 3 панелей биомаркеров был правильно классифицирован 41 из 44 образцов. Позже та же группа исследователей сообщила об идентификации ряда ДЭП [30]. Один из них, апополипротеин A1 (AA1), относят к ВПБ плазмы крови. Другими идентифицированными белками были гемоглобин (Hb) и белки острой фазы (БОФ), транстиретин (TTR)

и ТГ, уровни которых постепенно уменьшались при переходе от больных РЯ к пациенткам с пограничными опухолями яичников (ПОЯ) и здоровым женщинам, что позволяло обнаруживать РЯ на ранней стадии. Другая группа исследователей также идентифицировала  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы Hb, повышение уровней которых было отмечено в сыворотках больных РЯ [31]. Z. Zhang et al. [32] установили, что те же самые белки (AAI и TTR) дифференциально экспрессированы у больных РЯ, и использовали их для проведения независимой валидации. При комбинировании модели, включающей 3 маркера, с СА-125 получали чувствительность или специфичность выше, чем у одного СА-125. N. Ahmed et al. [33] идентифицировали изоформы предшественников НАР и ТГ, уровни которых увеличивались у больных РЯ и уменьшались у практически здоровых доноров. Опубликованы другие мультимаркерные модели для ранней диагностики, для которых не были проведены валидация и идентификация [34, 35].

В исследовании J. Helleman et al. [36] сравнивали не только белковые профили больных РЯ и здоровых женщин (биомаркеры первичной опухоли), но и профили при прогрессии РЯ с таковыми у здоровых пациенток (биомаркеры опухолевой прогрессии) и с профилями, зафиксированными в конце адьювантной химиотерапии (биомаркеры мониторинга прогрессии). Все эти пациентки были чувствительными к платине (развитие рецидива спустя 6 мес после окончания основного курса терапии). Авторы обнаружили ряд ДЭП, из них 8 диагностических, 7 биомаркеров прогрессии и 8 белков мониторинга прогрессии, один из которых был идентифицирован как сывороточный амилоид А1 (SAA1) — БОФ, увеличенная экспрессия которого обусловлена наличием других опухолей. M.F. Lopez et al. [37] опубликовали описание подхода, основанного на белке-носителе и примененного ими для идентификации в сыворотке белковых фрагментов НПБ или не выявленных ранее белков. Авторы создали панели из множества маркеров для классификации образцов как случай или контроль и обнаружили фрагменты пептидов, связанные с каскадом коагуляции и характеризующиеся высокой дискриминационной способностью. D. Jackson et al. [38] установили, что уровни 2 изоформ афамина, витамин Е-связывающего протеина, у пациенток с РЯ были снижены и этот маркер был комплементарен с СА-125. S.A. Moshkovskii et al. [39] использовали термостабильные фракции плазмы для уменьшения уровней ВПБ и выявили 2 пика с показателями  $m/z$  (отношение массы молекулы к заряду ее иона) 11 500 и 11 700 Да, дифференциально

экспрессированных в образцах у больных РЯ и у практически здоровых женщин. Дальнейшая идентификация показала, что они относились к SAA и его аргинин-N-терминальной сокращенной форме, т. е. к реагентам острой фазы, уровни которых возрастают в зависимости от состояния заболевания. Y.W. Lin et al. [40] также выполнили профилирование протеома плазмы, включив опухоль Крукенберга в фазу открытия биомаркеров. С применением метода тандемной МС с технологией изобарных меток для относительного и абсолютного количественного определения (isobaric Tags for Relative and Absolute Quantitation — iTRAQ) проводили количественное картирование сыворотки крови 10 больных серозным РЯ и 6 пациенток контрольной группы [41]. Авторам удалось идентифицировать 220 уникальных протеинов, 14 из которых приводили к увеличению уровней экспрессии у больных РЯ по сравнению с таковыми в группе контроля, в том числе extracellular matrix protein-1, leucine-rich  $\alpha$ -2-glycoprotein-1, lipopolysaccharide binding protein-1 и proteoglycan-4.

Моча также представляет привлекательный объект для протеомных исследований, поскольку образцы ее легко получить, они идеальны для скрининга и более стойкие к преаналитическим процедурам обработки, чем образцы сыворотки и плазмы [42]. При использовании образцов мочи наблюдаются большие внутри- и межличностные вариации в уровнях белков и низкая их концентрация. Кроме того, из-за присутствия гломерулярной мембраны белки высокой молекулярной массы не попадают в мочу.

B. Ye et al. [43] выявили повышенное содержание гликозилированных форм нейротоксина из эозинофилов и СООН — терминального фрагмента остеопонтина — в моче больных РЯ, что могло быть связано с воспалением. В исследовании A.L. Petri et al. [44] идентифицированные белки представлены как протеолитические фрагменты ВПБ фибриногена и коллагена и не являются опухолеспецифичными. Показано, что уровень SMRP мочи (mesothelin) у больных РЯ повышен и обладает большей чувствительностью при раннем обнаружении заболевания, чем серологические маркеры. C.D. Drenberg et al. [45] продемонстрировали, что для дифференцирования эпителиального РЯ можно использовать ангиостатин (AS). Уровни AS в моче (uAS) у здоровых женщин и у пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями в среднем составили  $21,4 \pm 3,7$  и  $41,5 \pm 8,8$  нг/мл соответственно, а у больных с I ( $n=6$ ) и более поздними ( $n=31$ ) стадиями —  $115 \pm 39,2$  и  $276 \pm 45,8$  нг/мл. Кроме того, uAS у больных РЯ были повышены в зависимости от

стадии, размера опухоли, а также были комплементарны с уровнями СА-125.

На поздней стадии заболевания у многих пациентов с РЯ отмечают быстрый рост интраперитонеальных опухолей наряду со вздутием живота, происходящим в результате накопления асцитной жидкости (АЖ) в брюшной полости. Формирование асцита связано с тем, что злокачественные клетки секретируют белки, факторы роста и цитокины, которые вызывают неоваскуляризацию, ангиогенез, повышенную инфильтрацию жидкости и/или обструкцию лимфатических сосудов [46–48], что приводит к накоплению подобной сыворотке жидкости в пределах брюшной полости. Эта локальная микросреда, состоящая из секретируемых и слущенных белков опухолевых клеток яичников, представляет превосходный объект для идентификации потенциальных биомаркеров РЯ [49]. По причине того, что АЖ содержит много клеток опухолевого происхождения, в дополнение к другим растворимым факторам роста, связанным с инвазией и метастазированием [50, 51], она является секретом клеток РЯ и связана с другими факторами микроокружения злокачественного новообразования. Таким образом, при использовании современных протеомных технологий для анализа асцита можно обнаружить новые биомаркеры, являющиеся более чувствительными и специфическими, чем те, которые доступны в настоящее время.

Изучение протеома асцита было проведено в недавнем исследовании L. Gortzak-Uzan et al. [52], идентифицировавших более 2200 белков, из которых только 229 были выявлены в растворимой фракции асцита. Однако поскольку протеом сыворотки содержит тысячи белков, список из 229 белков вряд ли представляет полный протеом растворимой части асцита. В ходе применения различных методов разделения в комбинации с МС С. Kuk et al. [53] идентифицировали 445 белков в растворимой фракции асцита. С учетом того что уровни сывороточных белков отличаются на 9 порядков, был изучен протеом низкомолекулярной фракции (НМФ) АЖ (до 30 кДа). Авторы сравнили идентифицированный подпротеом АЖ РЯ с базой данных протеома плазмы крови человека и установили, что только 34% найденных белков присутствовало в обеих биожидкостях. Даже с учетом того, что протеом плазмы крови был охарактеризован не полностью и исследователи изучали НМФ протеома, можно заключить, что протеом АЖ достоверно отличается по составу от плазмы крови и ее белки отражают вклад микросреды опухоли. Классификация идентифицированных белков по базам данных показала, что 52% белков в АЖ являются внеклеточными или мембранными для внеклеточной биологической жидкости. Белки, идентифицирован-

ные в АЖ, отражают патологическое состояние яичников. В связи с тем что накопление асцита часто связывают с прогрессированием РЯ, многие из идентифицированных белков, по мнению авторов, могут служить новыми потенциальными биомаркерами. С другой стороны, не все белки в асците представляют опухолеассоциированные антигены. В результате использования различных критериев отбора С. Kuk et al. [53] минимизировали список белков для дальнейшей валидации (см. таблицу).

В. Davidson et al. [54] сравнили злокачественные и доброкачественные выпоты (плевра и асцит) и исследовали экспрессию белков известных сигнальных путей с помощью белковых микроэкреев и иммуногистохимического окрашивания. Они смогли дифференцировать злокачественную форму доброкачественных выпотов на основании различий в сигналах и идентифицировали 3 преобладающих сигнальных пути, которые активируются при злокачественных выпотах.

L.M. Amon et al. [55] использовали метод количественной тандемной МС для сравнительного профилирования протеома сыворотки и перитонеальной жидкости (ПЖ), взятых у больных серозным РЯ и у пациенток с доброкачественными опухолями яичников. После идентификации авторы отобрали 54 ДЭП сыворотки крови и 358 белков ПЖ. В обоих типах биоматериала были количественно определены 17 белков, уровни которых возрастали от контроля к случаю, из них 14 были внеклеточными. Все 19 валидированных маркеров обнаружены в ПЖ больных РЯ, а субпопуляция 7 маркеров была количественно определена в сыворотке методом ELISA.

### Клеточные культуры

Модели клеточных культур не могут полностью отражать состояние опухоли в естественных условиях, а манипуляции с клетками во время их обработки иногда вызывают изменения уровней экспрессии протеинов. Н. Wang et al. [56] картировали протеом лизатов линии светлоклеточного РЯ (клеточная линия ES2), используя комбинацию двухмерной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометром. Авторы обнаружили 900 белков, 290 из которых были идентифицированы МС-методами. Эту процедуру позже проводили для сравнения белковых профилей культивируемых поверхностных эпителиальных клеток РЯ с 2 линиями клеток аденокарциномы [57]. Исследователи идентифицировали 310 уникальных белков, о части которых сообщалось ранее при изучении РЯ и других неоплазий человека. J.P. Gagne et al. [58] сравнивали уровни экспрессии протеинов в лизатах агрессивной клеточ-

Характеристика 52 потенциальных маркеров РЯ, идентифицированных в АЖ [53]

Название протеина	Молекулярная масса, Да
Agrin precursor	214 820
Lutheran blood group glycoprotein precursor	61 042
Latent transforming growth factor $\beta$ -binding protein 2 precursor	195 039
Isoform 1 of endosialin precursor	80 840
Glycoprotein precursor	14 159
Clusterin precursor	52 477
COMP 80-kDa protein	79 676
Carboxypeptidase A4 precursor	47 334
Cystatin-C precursor	15 781
Cystatin-M precursor	16 493
Isoform 1 of connective tissue growth factor precursor	38 073
Dystroglycan precursor	97 563
Dickkopf-related protein 3 precursor	38 272
Isoform 2A of desmocollin-2 precursor	99 945
Desmoglein 2 preproprotein	122 276
Extracellular matrix protein 1 precursor	60 655
Isoform 1 of EGF-containing fibulin-like extracellular matrix protein 1 precursor	54 621
Protein FAM3C precursor	24 663
Isoform C of fibulin 1 precursor	74 442
Folate receptor $\alpha$ precursor	29 801
Follistatin-related protein 1 precursor	34 967
Uncharacterized protein C17orf 25	54 995
Ganglioside GM2 activator precursor	20 805
Glutathione peroxidase 3 precursor	25 488
Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein precursor	468 788
Serine protease HTRA1 precursor	51 269
Insulin-like growth factor-binding protein 2 precursor	35 119
Insulin-like growth factor-binding protein 3 precursor	31 656
Insulin-like growth factor-binding protein 4 precursor	27 916
Insulin-like growth factor-binding protein 5 precursor	30 552
Insulin-like growth factor-binding protein 6 precursor	25 304
Insulin-like growth factor-binding protein 7 precursor	29 112
Leucine-rich $\alpha_2$ -glycoprotein precursor	38 162
Hepatocyte growth factor-like protein precursor	80 360
Matrix-remodeling-associated protein 5 precursor (adican)	312 263
Nidogen-2 precursor	151 377
Epididymal secretory protein E1 precursor	16 552
Nucleobindin-1 precursor	53 862
Procollagen C-endopeptidase enhancer 1 precursor	47 955
Isoform 1 of plectin-1	531 708
Isoform 1 of phospholipid transfer protein precursor	54 723
Endothelial protein C receptor precursor	30 697
Vitamin K-dependent protein S precursor	75 105
Isoform Sap-mu-0 of proactivator polypeptide precursor	58 094
Isoform 1 of sulfhydryl oxidase 1 precursor	82 561
Secreted and transmembrane protein 1 precursor	27 021
Corticosteroid-binding globulin precursor	45 124
16-kDa protein (superoxide dismutase 1)	16 104
Polydom (Sel-Ob)	390 478
Transgelin-2	22 374
Transforming growth factor- $\beta$ -induced protein ig-h3 precursor	74 665
Vasorin precursor	71 696

ной линии РЯ и менее агрессивной формы. Авторы обнаружили и идентифицировали 37 ДЭП, которые в основном были представлены белками, участвующими в организации цитоскелета, подвижности клеток и адгезии.

Q.Y. He et al. [59] культивировали поверхностный эпителий яичников больных наследственным

РЯ (НРЯ) и пациенток с доброкачественной гинекологической патологией и сравнивали их белковые профили. При этом подходе был использован двухмерный гель-электрофорез в комбинации с МС. Авторы обнаружили 1500 белков, 8 из которых были дифференциально экспрессированы при НРЯ и включали белки, участвующие в защите кле-

ток от апоптоза. Несколько найденных белков, уровни которых возрастали, ранее связывались с другими типами злокачественных новообразований и могли отражать предраковые изменения. Для исследования сигнальных путей, ответственных за чувствительность и резистентность к препаратам платины, выполнено несколько работ на моделях клеточных культур [60–64]. Найденные ДЭП были ответственны за ускоренную детоксикацию субстратов лекарственного средства, торможение апоптоза клеток и связаны с модуляцией актинового цитоскелета и частично — с ингибированием ряда сигнальных путей, позволяющим клеткам перенести продолжительное медикаментозное лечение. Tian Y. et al. [65] на модели линии клеток SKOV-3 серозного РЯ исследовали молекулярные механизмы резистентности к паклитакселу. С помощью метода ВЭЖХ-МС с iTRAQ-технологией был идентифицирован 1371 протеин. Авторы установили, что тубулин и митохондриальные белки ответственны за химиорезистентность к паклитакселу.

### Опухолевая ткань

Большинство белков, выявленных в протеомных исследованиях, которые проводили с использованием образцов крови или мочи, являлись белками острой фазы (БОФ), возможно, связанными с воспалением, и не были опухолеспецифическими. В связи с этим опухолевая ткань кажется более привлекательной альтернативой для поиска опухолеспецифических биомаркеров, чем биологические жидкости. Опухолевая ткань яичников состоит из различных клеток (клетки стромы, ооциты, содержащие фолликулы, кровеносные сосуды, инфильтрирующие лимфоциты), которые могут маскировать результаты протеомного анализа. В исследованиях с цельной тканью были обнаружены белки, которые могли коррелировать с развитием опухолевого процесса. Эту проблему можно решить с помощью лазерной микродиссекции (ЛМД) посредством выделения определенного типа клеток для получения гомогенной популяции. Данная методика сначала была описана M.R. Emmert-Buck et al. [66] и использовалась при изучении нескольких неоплазий [67–71]. Исследования, сравнивающие белковые профили между цельной тканью и клетками, полученными благодаря применению ЛМД, отчетливо показывают, что в случае микродиссектируемых клеток набор белков значительно обогащается [72]. Недостатки этой методики связаны с малым количеством используемой ткани для последующих методов и длительностью процедуры. Продемонстрировано, что с помощью УПЛДИ-МС и оптимизированных протоколов можно получить белковые профили клеток, выделенных с помощью ЛМД [73]. W. Wang

et al. [74] успешно комбинировали обращеннофазовую капиллярную хроматографию с изоэлектрофокусированием и тандемной МС для получения белковых профилей этих клеток.

M.V. Jones et al. [75] использовали клетки, полученные посредством ЛМД, для сравнения белковых профилей пациенток с инвазивным РЯ и ПОЯ. Несмотря на небольшое исследование, они смогли выявить 23 ДЭП. Из них 3 белка были идентифицированы как Rho G — белковый ингибитор диссоциации (RhoGDI) и FK506, являющиеся косвенными медиаторами инвазии, и глиоксалаза I, которая защищает клетки от токсичности и играет определенную роль в развитии химиорезистентности. Уровни этих белков при РЯ возрастали. H.J. An et al. [76] применяли ЛМД для отделения нормальной ткани от пограничной и инвазивной опухолевой ткани яичников. Они установили, что опухоли яичников различного гистологического типа имели характерные белковые профили. Наибольшие различия наблюдались между протеомами нормальной ткани и серозной инвазивной опухоли, а наименьшие — в случае муцинозного рака. Кроме того, муцинозные ПОЯ с агрессивным гистологическим типом (такие как стромальные) экспрессировали профиль протеинов для начальной стадии инфильтрирующего роста опухоли, который был ближе к их инвазивному типу, чем к муцинозной ПОЯ. Все это подтверждалось гистологическими анализами, продемонстрировавшими, что серозные опухоли имеют худший прогноз. Авторы также сравнили злокачественную и нормальную ткань яичников, инвазивные и пограничные опухоли и нашли белки, играющие важную роль при супрессии метастазов, росте клеток и апоптозе. J. Luo et al. [77] использовали комбинацию ЛМД с УПЛДИ-МС для сравнения белковых профилей между инвазивным РЯ ( $n=13$ ), ПОЯ ( $n=7$ ) и здоровой тканью. Они обнаружили 7 ДЭП между опухолевыми клетками и нормальной тканью, уровни 4 пиков между ПОЯ и нормальной тканью отличались, а 2 пика имели различные уровни экспрессии в случае ПОЯ и РЯ. В последних 2 исследованиях опухолевые клетки и нормальные эпителиоциты яичника были получены от тех же самых пациенток, что представляет довольно трудную задачу, особенно при поздних стадиях заболевания, когда яичники полностью поражены опухолью и трудно восстановить любую нормальную ткань. В исследовании H.J. An et al. [76] 10 из 11 больных имели I и II стадии, в то время как в исследовании J. Luo et al. [77] информация о стадии заболевания отсутствовала. S. Bengtsson et al. [78] применяли цельную ткань для сравнения белковых профилей РЯ с пограничной и нормальной тканями и тканью

здоровых пациенток с известной мутацией *BRCA-1*. Авторы выполнили перекрестный анализ ДЭП между 4 группами. В результате были идентифицированы белки, связанные с клеточными ответами на стресс и сворачиваемостью белков, включенные в сигнальные пути апоптоза, играющие ключевую роль в распространении метастазов, участвующие в ответах на повреждение ДНК и принадлежащие цитоскелету. X.O. Li et al. [79] также использовали цельную ткань и идентифицировали 6 ДЭП, участвующих в пролиферации клеток, апоптозе и связанных с онкогенезом и прогрессией опухолевого роста. Различия в уровнях их экспрессии также наблюдались в случаях рака толстой кишки человека и гепатоцеллюлярного рака [80, 81]. Кроме того, описана измененная экспрессия митохондриальной еноил-КоА-гидратазы с короткой цепью для образцов поверхностного эпителия яичника, полученных при осуществлении профилактической овариэктомии. Более высокие уровни экспрессии белка отмечали у больных семейным РЯ по сравнению с таковыми у пациенток с несемейным РЯ [59]. При поиске мишеней для таргетной терапии РЯ D. Faratian et al. [82] изучили экспрессию 10 фосфопротеинов в 8 сигнальных путях (PI3K, MAPK,  $\beta$ -catenin, STAT, NF $\kappa$ B, ER, клеточный цикл и отклик на повреждение ДНК), пролиферации (фосфо-гистон H3 и Ki67) и апоптозе (активированная каспаза-3) в 2 независимых сериях образцов ткани РЯ с использованием иммунофлуоресцентного анализа. В качестве мишеней для таргетной терапии авторы предложили ингибировать сигнальный путь MAPK для серозной и светлоклеточной карциномы яичников или комплексное ингибирование сигнальных путей STAT, NF $\kappa$ B и WNT. При анализе опухолевой ткани яичника методом МС-изображений был получен список специфических биомаркеров [83], ассоциированных с пролиферацией клеток, модуляцией иммунного отклика и прогрессией рака. В дальнейшем эти специфические биомаркеры валидировали с помощью методов иммуноцитохимии, клеточной биологии, вестерн-блоттинга и полимеразной цепной реакции.

#### **Общие проблемы протеомных исследований**

Проведение ранних протеомных исследований сопровождалось рядом проблем, часть из которых со временем может быть разрешена.

*Слабая идентификация.* По мере развития МС-методик возможна идентификация большего числа пиков, хотя область низких молекулярных масс остается проблематичной.

*Недостатки перекрестной валидации и воспроизводимости.* Несколько научных групп опубликовали список потенциальных маркеров, не валидируя их на новой серии образцов. В связи с этим важно проводить хорошо контролируемые исследования со строгим протоколом получения образцов, сериями валидации и с участием различных лабораторий. Необходимо включение пациенток, в отношении которых имеется четкая клиническая информация.

*Недостаточное объединение существующих биомаркеров.* Следует комбинировать или сравнивать с СА-125 потенциальные биомаркеры, используемые для диагностики РЯ, для определения чувствительности и специфичности.

*Необходимость выделения группы риска для проведения скрининга.* Более чем 90% РЯ являются спорадическими и встречаются в общей популяции, в то время как НРЯ составляет 5–10%. Следовательно, эта категория больных будет нуждаться в другой скрининговой стратегии.

#### **Заключение**

При проведении протеомных исследований РЯ в основном были использованы различные МС-методы, применяемые для анализа образцов сыворотки и плазмы крови, однако до сих пор удовлетворительные маркеры не найдены. Большинство обнаруженных в сыворотке или плазме крови биомаркеров относят к БОФ, которые не специфичны для отдельных видов рака или его прогрессии. Кроме того, наличие меж- и внутрииндивидуальных изменений предполагает изучение значительных популяций больных и практически здоровых доноров, а присутствие ВПБ делает неизбежным предварительную обработку образцов сыворотки или плазмы крови. Исследования по применению ткани опухоли РЯ выполнены на небольшом числе образцов и пока недостаточно убедительны, однако перспективны в отношении выявления белков, раскрывающих биологическое поведение данного вида неоплазии. Недавние исследования главным образом были посвящены поискам диагностических биомаркеров, хотя прогностические маркеры были бы очень полезны при формировании групп пациенток, нуждающихся в проведении эффективной химиотерапии. При изучении клеточных культур ряд авторов идентифицировали белки, связанные с резистентностью к препаратам, содержащим платину, однако требуется дальнейшая их валидация на образцах опухолевой ткани.



### ЛИТЕРАТУРА

- Heintz A.P., Odicino F., Maisonneuve P. et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl 1):161–92.
- Young R.C., Walton L.A., Ellenberg S.S. et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322(15):1021–7.
- Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L. et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354(1):34–43.
- Markman M., Walker J.L. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer: a review, with a focus on practical aspects of treatment. *J Clin Oncol* 2006;24(6):988–94.
- Adam B.L., Qu Y., Davis J.W. et al. Serum protein fingerprinting coupled with a pattern-matching algorithm distinguishes prostate cancer from benign prostate hyperplasia and healthy men. *Cancer Res* 2002;62(13):3609–14.
- Jacobs I.J., Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteom* 2004;3(4):355–66.
- Rai A.J., Zhang Z., Rosenzweig J. et al. Proteomic approaches to tumor marker discovery. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(12):1518–26.
- Sedlakova I., Vavrova J., Tosner J., Hanousek L. Lysophosphatidic acid: an ovarian cancer marker. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(5):511–4.
- Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K. et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40–6.
- Visintin I., Feng Z., Longton G. et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(4):1065–72.
- Ward B.G., McGuckin M.A., Ramm L.E. et al. The management of ovarian carcinoma is improved by the use of cancer-associated serum antigen and CA 125 assays. *Cancer* 1993;71(2):430–8.
- Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C. et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402–8.
- Jacobs I., Davies A.P., Bridges J. et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993;306(6884):1030–4.
- Woolas R.P., Conaway M.R., Xu F. et al. Combinations of multiple serum markers are superior to individual assays for discriminating malignant from benign pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1995;59(1):111–6.
- Zhang Z., Barnhill S.D., Zhang H. et al. Combination of multiple serum markers using an artificial neural network to improve specificity in discriminating malignant from benign pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1999;73(1):56–61.
- Skates S.J., Horick N., Yu Y. et al. Preoperative sensitivity and specificity for early-stage ovarian cancer when combining cancer antigen CA-125II, CA 15-3, CA 72-4, and macrophage colony-stimulating factor using mixtures of multivariate normal distributions. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4059–66.
- Petricoin E.F., Ardekani A.M., Hitt B.A. et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002;359(9306):572–7.
- Omenn G.S., States D.J., Adamski M. et al. Overview of the HUPO Plasma Proteome Project: results from the pilot phase with 35 collaborating laboratories and multiple analytical groups, generating a core dataset of 3020 proteins and a publicly-available database. *Proteomics* 2005;5(13):3226–45.
- Tammen H., Schulte I., Hess R. et al. Peptidomic analysis of human blood specimens: comparison between plasma specimens and serum by differential peptide display. *Proteomics* 2005;5(13):3414–22.
- Baggerly K.A., Morris J.S., Coombes K.R. Reproducibility of SELDI-TOF protein patterns in serum: comparing datasets from different experiments. *Bioinformatics* 2004;20(5):777–85.
- Elwood M. Proteomic patterns in serum and identification of ovarian cancer. *Lancet* 2002;360(9327):170–1.
- Diamandis E.P. Proteomic patterns in serum and identification of ovarian cancer. *Lancet* 2002;360(9327):170–1.
- Diamandis E.P. Mass spectrometry as a diagnostic and a cancer biomarker discovery tool: opportunities and potential limitations. *Mol Cell Proteom* 2004;3(4):367–78.
- Daly M.B., Ozols R.F. The search for predictive patterns in ovarian cancer: proteomics meets bioinformatics. *Cancer Cell* 2002;1(2):111–2.
- Conrads T.P., Fusaro V.A., Ross S. et al. High-resolution serum proteomic features for ovarian cancer detection. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(2):163–78.
- Baggerly K.A., Edmonson S.R., Morris J.S., Coombes K.R. High-resolution serum proteomic patterns for ovarian cancer detection. *Endocr Relat Cancer* 2004;11(4):583–7.
- Ye B., Cramer D.W., Skates S.J. et al. Haptoglobin-alpha subunit as potential serum biomarker in ovarian cancer: identification and characterization using proteomic profiling and mass spectrometry. *Clin Cancer Res* 2003;9(8):2904–11.
- Ahmed N., Barker G., Oliva K.T. et al. Proteomic-based identification of haptoglobin-1 precursor as a novel circulating biomarker of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004;91(1):129–40.
- Kozak K.R., Amneus M.W., Pusey S.M. et al. Identification of biomarkers for ovarian cancer using strong anion-exchange ProteinChips: potential use in diagnosis and prognosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(21):12343–8.
- Kozak K.R., Su F., Whitelegge J.P. et al. Characterization of serum biomarkers for detection of early stage ovarian cancer. *Proteomics* 2005;5(17):4589–96.
- Woong-Shick A., Sung-Pil P., Su-Mi B. et al. Identification of hemoglobin-alpha and -beta subunits as potential serum biomarkers for the diagnosis and prognosis of ovarian cancer. *Cancer Sci* 2005;96(3):197–201.
- Zhang Z., Bast R.C. Jr., Yu Y. et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. *Cancer Res* 2004;64(16):5882–90.
- Ahmed N., Oliva K.T., Barker G. et al. Proteomic tracking of serum protein isoforms as screening biomarkers of ovarian cancer. *Proteomics* 2005;5(17):4625–36.
- Yu J.K., Zheng S., Tang Y., Li L. An integrated approach utilizing proteomics and bioinformatics to detect ovarian cancer. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005;6(4):227–31.
- Zhang H., Kong B., Qu X. et al. Biomarker discovery for ovarian cancer using SELDI-TOF-MS. *Gynecol Oncol* 2006;102(1):61–6.
- Helleman J., van der Vlies D., Jansen M.P. et al. Serum proteomic patterns for ovarian cancer monitoring. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(5):985–95.
- Lopez M.F., Mikulskis A., Kuzdzal S. et al. A novel, high-throughput workflow for discovery and identification of serum carrier protein-bound peptide biomarker candidates in ovarian cancer samples. *Clin Chem* 2007;53(6):1067–74.
- Jackson D., Craven R.A., Hutson R.C. et al. Proteomic profiling identifies afamin as a potential biomarker for ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7370–9.
- Moshkovskii S.A., Serebryakova M.V., Kuteykin-Teplyakov K.B. et al. Ovarian cancer marker of 11.7 kDa detected by proteomics is a serum amyloid A1. *Proteomics* 2005;5(14):3790–7.
- Lin Y.W., Lin C.Y., Lai H.C. et al. Plasma proteomic pattern as biomarkers for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(Suppl 1):139–46.
- Boylan K.L., Andersen J.D., Anderson L.B. et al. Quantitative proteomic analysis by iTRAQ(R) for the identification of candidate biomarkers in ovarian cancer serum. *Proteome Sci* 2010;8:31.
- Kumar S., Tsai C.J., Nussinov R. Temperature range of thermodynamic stability for the native state of reversible

- two-state proteins. *Biochemistry* 2003;42(17):4864–73.
43. Ye B., Skates S., Mok S.C. et al. Proteomic-based discovery and characterization of glycosylated eosinophil-derived neurotoxin and COOH-terminal osteopontin fragments for ovarian cancer in urine. *Clin Cancer Res* 2006;12(2):432–41.
44. Petri A.L., Simonsen A.H., Yip T.T. et al. Three new potential ovarian cancer biomarkers detected in human urine with equalizer bead technology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(1):18–26.
45. Drenberg C.D., Saunders B.O., Wilbanks G.D. et al. Urinary angiostatin levels are elevated in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;117(1):117–24.
46. Adam R.A., Adam Y.G. Malignant ascites: past, present, and future. *J Am Coll Surg* 2004;198(6):999–1011.
47. Kassis J., Klominek J., Kohn E.C. Tumor microenvironment: what can effusions teach us? *Diagn Cytopathol* 2005;33(5):316–9.
48. Tamsma J.T., Keizer H.J., Meinders A.E. Pathogenesis of malignant ascites: Starling's law of capillary hemodynamics revisited. *Ann Oncol* 2001;12(10):1353–7.
49. Hu L., Hofmann J., Zaloudek C. et al. Vascular endothelial growth factor immunoneutralization plus Paclitaxel markedly reduces tumor burden and ascites in athymic mouse model of ovarian cancer. *Am J Pathol* 2002;161(5):1917–24.
50. Berchuck A., Carney M. Human ovarian cancer of the surface epithelium. *Biochem Pharmacol* 1997;54(5):541–4.
51. Verheul H.M., Hoekman K., Jorna A.S. et al. Targeting vascular endothelial growth factor blockade: ascites and pleural effusion formation. *Oncologist* 2000;5(Suppl 1):45–50.
52. Gortzak-Uzan L., Ignatchenko A., Evangelou A.I. et al. A proteome resource of ovarian cancer ascites: integrated proteomic and bioinformatic analyses to identify putative biomarkers. *J Proteome Res* 2008;7(1):339–51.
53. Kuk C., Kulasingam V., Gunawardana C.G. et al. Mining the ovarian cancer ascites proteome for potential ovarian cancer biomarkers. *Mol Cell Proteomics* 2009;8(4):661–9.
54. Davidson B., Espina V., Steinberg S.M. et al. Proteomic analysis of malignant ovarian cancer effusions as a tool for biologic and prognostic profiling. *Clin Cancer Res* 2006;12(3 Pt 1):791–9.
55. Amon L.M., Law W., Fitzgibbon M.P. et al. Integrative proteomic analysis of serum and peritoneal fluids helps identify proteins that are up-regulated in serum of women with ovarian cancer. *PLoS One* 2010;5(6):11137.
56. Wang H., Kachman M.T., Schwartz D.R. et al. A protein molecular weight map of ES2 clear cell ovarian carcinoma cells using a two-dimensional liquid separations/mass mapping technique. *Electrophoresis* 2002;23(18):3168–81.
57. Wang H., Kachman M.T., Schwartz D.R. et al. Comprehensive proteome analysis of ovarian cancers using liquid phase separation, mass mapping and tandem mass spectrometry: a strategy for identification of candidate cancer biomarkers. *Proteomics* 2004;4(8):2476–95.
58. Gagne J.P., Ethier C., Gagne P. et al. Comparative proteome analysis of human epithelial ovarian cancer. *Proteome Sci* 2007;5:16.
59. He Q.Y., Zhou Y., Wong E. et al. Proteomic analysis of a preneoplastic phenotype in ovarian surface epithelial cells derived from prophylactic oophorectomies. *Gynecol Oncol* 2005;98(1):68–76.
60. Yan X.D., Pan L.Y., Yuan Y. et al. Identification of platinum-resistance associated proteins through proteomic analysis of human ovarian cancer cells and their platinum-resistant sublines. *J Proteome Res* 2007;6(2):772–80.
61. Stewart J.J., White J.T., Yan X. et al. Proteins associated with Cisplatin resistance in ovarian cancer cells identified by quantitative proteomic technology and integrated with mRNA expression levels. *Mol Cell Proteom* 2006;5(3):433–43.
62. Chien J., Aletti G., Baldi A. et al. Serine protease HtrA1 modulates chemotherapy-induced cytotoxicity. *J Clin Invest* 2006;116(7):1994–2004.
63. Le Moguen K., Lincet H., Deslandes E. et al. Comparative proteomic analysis of cisplatin sensitive IGROV1 ovarian carcinoma cell line and its resistant counterpart IGROV1-R10. *Proteomics* 2006;6(19):5183–92.
64. Song J., Shih Ie M., Salani R. et al. Annexin XI is associated with cisplatin resistance and related to tumor recurrence in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(22 Pt 1):6842–9.
65. Tian Y., Tan A.C., Sun X. et al. Quantitative proteomic analysis of ovarian cancer cells identified mitochondrial proteins associated with paclitaxel resistance. *Proteom Clin Appl* 2009;3(11):1288–95.
66. Emmert-Buck M.R., Bonner R.F., Smith P.D. et al. Laser capture microdissection. *Science* 1996;274(5289):998–1001.
67. Banks R.E., Dunn M.J., Forbes M.A. et al. The potential use of laser capture microdissection to selectively obtain distinct populations of cells for proteomic analysis — preliminary findings. *Electrophoresis* 1999;20(4–5):689–700.
68. Ornstein D.K., Gillespie J.W., Paweletz C.P. et al. Proteomic analysis of laser capture microdissected human prostate cancer and in vitro prostate cell lines. *Electrophoresis* 2000;21(11):2235–42.
69. Cazares L.H., Adam B.L., Ward M.D. et al. Normal, benign, preneoplastic, and malignant prostate cells have distinct protein expression profiles resolved by surface enhanced laser desorption/ionization mass spectrometry. *Clin Cancer Res* 2002;8(8):2541–52.
70. Shekouh A.R., Thompson C.C., Prime W. et al. Application of laser capture microdissection combined with two-dimensional electrophoresis for the discovery of differentially regulated proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Proteomics* 2003;3(10):1988–2001.
71. Melle C., Ernst G., Schimmel B. et al. A technical triade for proteomic identification and characterization of cancer biomarkers. *Cancer Res* 2004;64(12):4099–104.
72. Lawrie L.C., Curran S., McLeod H.L. et al. Application of laser capture microdissection and proteomics in colon cancer. *Mol Pathol* 2001;54(4):253–8.
73. Cadron I., Van Gorp T., Amant F. et al. The use of laser microdissection and SELDI-TOF MS in ovarian cancer tissue to identify protein profiles. *Anticancer Res* 2009;29(4):1039–45.
74. Wang W., Guo T., Rudnick P.A. et al. Membrane proteome analysis of microdissected ovarian tumor tissues using capillary isoelectric focusing/reversed-phase liquid chromatography-tandem MS. *Anal Chem* 2007;79(3):1002–9.
75. Jones M.B., Krutzsch H., Shu H. et al. Proteomic analysis and identification of new biomarkers and therapeutic targets for invasive ovarian cancer. *Proteomics* 2002;2(1):76–84.
76. An H.J., Kim D.S., Park Y.K. et al. Comparative proteomics of ovarian epithelial tumors. *J Proteom Res* 2006;5(5):1082–90.
77. Luo J., Qian J.H., Yu J.K. et al. Discovery of altered protein profiles in epithelial ovarian carcinogenesis by SELDI mass spectrometry. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29(3):233–8.
78. Bengtsson S., Krogh M., Szigyarto C.A. et al. Large-scale proteomics analysis of human ovarian cancer for biomarkers. *J Proteome Res* 2007;6(4):1440–50.
79. Li X.Q., Zhang S.L., Cai Z. et al. Proteomic identification of tumor-associated protein in ovarian serous cystadenocarcinoma. *Cancer Lett* 2009;275(1):109–16.
80. Cable S., Keller J.M., Colin S. et al. Peroxisomes in human colon carcinomas. A cytochemical and biochemical study. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1992;62(4):221–6.
81. Suto K., Kajihara-Kano H., Yokoyama Y. et al. Decreased expression of the peroxisomal bifunctional enzyme and carbonyl reductase in human hepatocellular carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125(2):83–8.
82. Faratian D., Um I., Wilson D.S. et al. Phosphoprotein pathway profiling of ovarian carcinoma for the identification of potential new targets for therapy. *Eur J Cancer* 2011.
83. El Ayed M., Bonnel D., Longuespee R. et al. MALDI imaging mass spectrometry in ovarian cancer for tracking, identifying, and validating biomarkers. *Med Sci Monit* 2010;16(8):233–45.

### Масс-спектрометрия — новый подход в диагностике аденомиоза и рака тела матки

А.В. Сорокина<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, Е.А. Мустафина<sup>2</sup>, В.В. Баринов<sup>2</sup>, Л.И. Бокина<sup>2</sup>,  
Г.П. Арапиди<sup>3</sup>, Р.Х. Зиганшин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета РУДН; <sup>2</sup>РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН;

<sup>3</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва

**Контакты:** Екатерина Александровна Мустафина [afl\\_nlo154@mail.ru](mailto:afl_nlo154@mail.ru)

Проведено фракционирование сывороток крови практически здоровых женщин ( $n=60$ , средний возраст 40 лет, группа контроля), пациенток с подтвержденным диагнозом аденомиоз ( $n=40$ , средний возраст 41 год) и больных раком тела матки — РТМ ( $n=42$ , средний возраст 58 лет) на магнитных микрочастицах со слабой катионообменной поверхностью с последующим исследованием полученных фракций методом времяпролетной масс-спектрометрии (МС) с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией. Анализ МС-данных с использованием классификационных алгоритмов (генетический алгоритм и обучаемая нейронная сеть) позволил построить математические модели, способные с высокой специфичностью и чувствительностью различать МС-профили перечисленных групп образцов. Наилучшими значениями специфичности и чувствительности классификационных моделей аденомиоз—контроль и РТМ—контроль были 86,2 и 93,8 и 90,5 и 90,5% соответственно. С помощью анализа статистических диаграмм площадей этих пиков, выполненного между различными группами образцов, удалось выявить 3 пика, характерных для МС-профилей группы образцов аденомиоза, и 3 пика, характерных для группы образцов РТМ.

**Ключевые слова:** аденомиоз, рак тела матки, масс-спектрометрия с матрично-активированной десорбцией/ионизацией

#### Mass spectrometry is a new approach to diagnosing adenomyosis and cancer of the corpus uteri

A.V. Sorokina<sup>1</sup>, V.E. Radzinsky<sup>1</sup>, E.A. Mustafina<sup>2</sup>, V.V. Barinov<sup>2</sup>, L.I. Bokina<sup>2</sup>, G.P. Arapidi<sup>3</sup>, R.Kh. Ziganshin<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty, Russian Peoples' Friendship University;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences;

<sup>3</sup>M.M. Shemyakin & Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow

Sera from 60 apparently healthy women (mean age 40 years; a control group), 40 patients with a verified diagnosis of adenomyosis (mean age 41 years) and 42 patients with uterine corpus cancer (UCC) (mean age 58 years) were fractionated on magnetic beads with weak cation exchange surface, followed by an examination of the obtained fractions by time-of-flight mass spectroscopy (MS) with matrix-activated laser desorption/ionization. MS data analysis using classification algorithms, such as a genetic algorithm and a learning neural network, made it possible to construct mathematical models that were able to differentiate MS profiles of the above sample groups with a high specificity and a high sensitivity. The best values of the specificity and sensitivity of the classification models adenomyosis-control and UCC-control were 86.2, 93.8, 90.5, and 90.5%, respectively. Analysis of the statistical diagrams of these peak areas between different sample groups could identify 3 MS profile peaks for adenomyosis and 3 peaks for UCC.

**Key words:** adenomyosis, cancer of the corpus uteri, mass spectroscopy with matrix-activated desorption/ionization

#### Введение

Считается, что малигнизация эндометриоза тела матки происходит редко. Тем не менее сочетание эндометриоза и злокачественных заболеваний женских половых органов отмечено в 17,8% случаев [1].

При аденомиозе матки и аденокарциноме эндометрия сходство патогенетических механизмов проявляется симптомокомплексом, характеризующимся единством нарушения овуляции и метаболизма жиров и углеводов [2, 3].

Дисгормональный характер аденомиоза, так же как и рака тела матки (РТМ), нередко выражается в виде однофазных циклов, эндокринного бесплодия, сочетания аденомиоза с гиперплазией эндометрия, миомой матки, пролиферативными процессами в молочных железах. Длительная ановуляция и гиперэстрогения или же нормальная, но продолжительная эстрогенная стимуляция на фоне дефицита гормона желтого тела, столь типичные для эндометриоза, способствуют патологическому разрастанию стромы и железистого аппарата слизи-

стой оболочки матки и предрасполагают к возникновению предраковых заболеваний эндометрия и РТМ [4, 5].

Вероятность развития аденомиоза и РТМ у пациенток с пониженной генеративной функцией, ановуляторными кровотечениями, заболеваниями гениталий воспалительного характера, перенесших оперативные вмешательства и травмы (частые аборты, диагностические выскабливания), имеющих болезни печени, значительно выше, чем таковая у женщин, у которых указанные факторы отсутствуют (что соответствует I патогенетическому варианту рака эндометрия — РЭ по Я.В. Бохману) [6].

Особого внимания заслуживает способность как эндометриоза, так и аденокарциномы эндометрия к проникающему росту в прилежащий миометрий, вплоть до прорастания в соседние органы, а также распространение гематогенным и лимфогенным путем. При этом в очагах аденомиоза в отличие от рака сохраняются основные структурные и фенотипические компоненты эндометрия — зрелый железистый эпителий и строма [7–9].

По данным Е.А. Когана и соавт. [10], сочетание аденомиоза и аденокарциномы эндометрия неслучайно, что подтверждается как высокой долей случаев сочетаемости эстрогензависимого рака I типа и аденомиоза, так и самим фактом обнаружения гиперплазии с атипией эпителия в очагах аденомиоза у больных РТМ. Данный феномен, вероятно, можно объяснить выработкой цитокинов раковыми клетками, которые приводят к злокачественной трансформации аденомиоза [11].

Накоплены данные, свидетельствующие о повышенной частоте развития опухолевых процессов в молочных железах, эндометрии, толстой кишке и желудке у пациенток с эндометриоидной болезнью [3, 6].

Современные методы лечения онкологических заболеваний эффективны для пациенток на ранних стадиях заболевания [12–14]. На сегодняшний день отсутствуют методы ранней диагностики как РЭ, так и аденомиоза. Интерес в области ранней диагностики этих заболеваний представляет поиск потенциальных биомаркеров методами клинической протеомики.

Анализ крови — основной и наиболее распространенный в настоящее время метод медицинской диагностики. Сыворотка крови является сложным объектом для исследования, так как содержит большое количество высокомолекулярных белков, солей и липидов [15].

Для решения этой проблемы используют различные методы фракционирования, позволяющие выделять из такой сложной смеси белков и пептидов относительно узкие и воспроизводимые по со-

ставу фракции, которые в дальнейшем анализируют с помощью масс-спектрометрии (МС) [16, 17].

Посредством МС-профилирования групп образцов сыворотки крови больных и здоровых доноров можно находить воспроизводимые отличия между группами [18, 19]. Для этого полученные МС-данные анализируют с помощью специальных математических алгоритмов, строят классификационные модели и проводят оценку их эффективности. Эти классификационные модели могут быть использованы в дальнейшем для диагностики [20, 21].

В литературе описаны примеры успешного применения данного метода для выявления различий между сывороткой крови больных раком желудка, прямой кишки, предстательной железы, гепатоклеточной карциномой, раком яичников и сывороткой крови здоровых пациентов [16, 22, 23].

## Материалы и методы

### Клиническая характеристика больных

Нами были обследованы 40 больных с аденомиозом (средний возраст  $41,2 \pm 1,2$  года), 42 пациентки с РТМ (средний возраст  $58,6 \pm 0,9$  года) и 60 практически здоровых женщин — группа контроля (средний возраст  $40,1 \pm 0,6$  года). Диагноз аденомиоза был установлен на основании клинической картины, данных гистероскопии и результатов гистологического исследования.

Распределение больных с аденомиозом по стадиям и данным анамнеза представлено в табл. 1.

Большинство (76 %) обследованных пациенток с аденомиозом находились в позднем репродуктивном и пременопаузальном периоде. Средний возраст наступления менархе составил  $12,9 \pm 0,7$  года, менструации у большинства больных установились сразу, были регулярными, длительность менструального цикла до возникновения заболевания — 26–31 (в среднем  $28,2 \pm 1,2$ ) день.

Особенностями репродуктивного анамнеза было большое число абортов — искусственных и самопроизвольных (60 %), бесплодие (15 %), внематочная беременность (5 %), а также малое (1–2) количество родов (87,5 %). Соматический анамнез у 33 (82,5 %) обследованных пациенток был отягощен наличием 2–3 детских инфекционных заболеваний, у 45 % имели место хронический гастрит, колит, холецистит, цистит. Из гинекологических заболеваний преобладали дисфункциональные маточные кровотечения (55 %), воспалительные заболевания матки и придатков (40 %).

Наиболее частыми были жалобы на обильные менструации (87,5 %), боли внизу живота до и во время менструации (60 %), перименструальные мажущие кровянистые выделения (52,5 %). К моменту обследования длительность клинического проявле-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных в зависимости от степени инвазии и формы аденомиоза

Показатель	Степень аденомиоза			
	I	II	III	узловая форма
Возраст, годы	38,2 ± 1,8	41,2 ± 1,4	41,7 ± 1,3	43,2 ± 1,5
Возникновение менархе, годы	12,3 ± 0,2	13,3 ± 0,3	12,2 ± 0,4	13,1 ± 0,2
Продолжительность менструаций, сут	4,15 ± 0,3	5,38 ± 0,2	6,87 ± 0,1	6,18 ± 0,1
Число родов	1,95 ± 0,2	1,35 ± 0,1	1,65 ± 0,5	1,87 ± 0,1
Количество аборт	3,56 ± 0,7	3,98 ± 0,6	4,25 ± 0,8	4,34 ± 1,1
Число диагностических выскабливаний	1,12 ± 0,3	2,06 ± 0,6	2,35 ± 0,2	1,87 ± 0,5
Размеры матки, нед	4,35 ± 0,5	5,98 ± 0,3	6,54 ± 0,1	6,23 ± 0,1

ния заболевания составила в среднем  $3,5 \pm 0,6$  года (от 5 мес до 10 лет). Ни одна из пациенток не получила гормональную терапию в течение 4 мес до начала проведения исследования. При ультразвуковом исследовании был установлен диагноз аденомиоз, что подтвердилось после выполнения гистероскопии и морфологического исследования.

РЭ был верифицирован на основании морфологического исследования операционного материала. Стадию РТМ определяли в соответствии с классификацией FIGO (1988) и по системе TNM (2003).

Распределение больных по стадиям было следующим: IA стадия — 7 (16,7%), IB — 24 (57,1%), IC — 3 (7,1%), ПА и ПВ — по 2 пациентки (4,8 и 4,8% соответственно), ПИА — 3 (7,1%), VI — 1 (2,4%). Таким образом, в 80,9% случаев выявлена I стадия заболевания.

Возраст всех больных РТМ варьировал от 41 года до 80 лет (в среднем  $58,6 \pm 0,9$  года). При этом пациенток в возрасте 40–50 лет было 10 (23,8%), 51–60 — 13 (31%), 61–70 — 16 (38,1%), старше 71 года — 3 (7,1%).

При анализе анамнестических данных больных РТМ установлено, что средний возраст возникновения менархе у них составил  $12,9 \pm 0,3$  года, число родов и абортов на пациентку было  $1,4 \pm 0,2$  и  $2,5 \pm 0,7$  соответственно.

В зависимости от состояния менструальной функции на момент диагностирования РТМ больные распределились следующим образом: 7 (16,7%) пациенток находились в периоде постменопаузы менее 5 лет, 9 (21,4%) — от 5 до 10, а 14 (33,3%) — более 10 лет. Особо следует отметить, что у каждой 3-й (28,6%) больной на момент диагностирования заболевания была сохранная менструальная функция (см. табл. 2).

При изучении морфологических характеристик РТМ у исследуемых пациенток выявлено, что сочетание последнего с аденомиозом наблюдалось практически в 1/3 случаев — у 14 (31%) больных.

У 38 (90,5%) пациенток диагностирована типичная гистологическая форма РТМ — эндометриодная аденокарцинома различной степени дифференцировки: высокодифференцированная — у 11 (26,2%), умеренно- и низкодифференцированная — у 17 (40,5%) и 10 (23,8%) больных соответственно. Отмечена достаточно высокая частота встречаемости редких форм РЭ — 9,5% случаев ( $n=4$ ): у 2 (4,7%) пациенток верифицирована светлоклеточная аденокарцинома, у 1 (2,4%) — железисто-плоскоклеточный рак и еще у 1 (2,4%) — серозная папиллярная аденокарцинома.

При оценке глубины инвазии опухоли в миометрий обнаружено, что рост неоплазии в пределах эндометрия имел место у 7 (16,7%) больных, < 0,5 см — у 12 (28,6%). Более чем в половине (54,7%) наблюдений инвазия в миометрий превышала 0,5

**Таблица 2.** Распределение больных РТМ по возрасту и состоянию менструальной функции

Показатель	Число больных (%)
Возраст, годы:	
40–50	10 (23,8)
51–60	13 (31)
61–70	16 (38,1)
> 71	3 (7,1)
Состояние менструальной функции:	
сохранная	12 (28,6)
постменопауза, продолжительность, годы:	
• 1–5	7 (16,7)
• 5–10	9 (21,4)
• > 10	14 (33,3)

см, включая распространение до серозной оболочки тела матки (табл. 3).

**Таблица 3.** Распределение больных РТМ в зависимости от гистологической формы опухоли и глубины инвазии ее в миометрий

Показатель	Число больных (%)
Гистологическая форма опухоли: эндометриодная аденокарцинома	
• высокодифференцированная	11 (26,2)
• умереннодифференцированная	17 (40,5)
• низкодифференцированная	10 (23,8)
редкие формы РТМ	4 (9,5)
Глубина инвазии опухоли в миометрий, см: в пределах эндометрия	7 (16,7)
< 0,5	12 (28,6)
0,5–1	9 (21,4)
> 1	14 (33,3)

### Образцы сывороток крови

Сыворотки крови пациенток с аденомиозом были получены из ГКБ № 64 и 29, поликлиники № 1 НМХЦ им. Н.И. Пирогова; больных РТМ — из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. В качестве контроля использовали образцы сывороток крови практически здоровых женщин (группа контроля), полученные из клинико-диагностической лаборатории ООО НПФ «Литех» (Москва).

### Протокол получения сыворотки крови

Кровь из вены (около 4 мл) собирали в пробирку без антикоагулянта, инкубировали ее при комнатной температуре в течение 1 ч, центрифугировали при 1900 G (3000 об/мин) в течение 15 мин (при комнатной температуре). Надосадочную жидкость (сыворотку) отбирали, переносили в 2 предварительно промаркированные пробирки типа эппендорф по 1 мл и замораживали при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ .

### Обработка образцов сыворотки крови

Для фракционирования образцов сывороток крови использовали набор для профилирования, содержащий магнитные микрочастицы со слабой катионообменной поверхностью MB-WCX (Bruker Daltonics, Германия). Фракционирование сывороток крови проводили с помощью специализированного робота ClinProt robot (Bruker Daltonics, Германия) по протоколу, рекомендованному производителем магнитных микрочастиц. Элюаты наносили на стальную полированную 384-точечную МС-мишень (MTP 384 target plate polished steel TF) в 2 повторах, после высушивания на воздухе образец покрывали раствором матрицы. В качестве матрицы применяли смесь 2,5-дигидроксibenзойной (3 мг/мл) и  $\alpha$ -циано-гидроксикоричной (2,4 мг/мл) кислот в смеси метанол–ацетонитрил–вода в соотношении 5:4:1.

### Времяпролетная МС с матрично-активированной десорбцией/ионизацией

Масс-спектры получали с использованием времяпролетного масс-спектрометра Ultraflex (Bruker Daltonics, Германия). Десорбцию образцов осуществляли иррадиацией азотным лазером (длина волны 337 нм), работающим при частоте 25 Гц. Для удаления пиков матрицы применяли максимальный уровень подавления сигнала, вплоть до 900 Да. Спектры регистрировали в линейном режиме положительно заряженных ионов в диапазоне масс 1–15 кДа. Для калибровки использовали калибровочную смесь, содержащую пептиды и белки, в диапазоне масс 1–17 кДа. Для увеличения чувствительности детекции избыток матрицы удаляли 8 импульсами лазера при 50% мощности с последующей аккумуляцией данных при мощности лазера 27%. Для каждого спектра суммировали результаты 720 лазерных импульсов (по 60 импульсов с 12 различных точек пятна). Суммировали спектры с отношением сигнал/шум  $> 5$  и разрешением  $> 300$ .

### Анализ МС-данных

Анализ МС-данных проводили с помощью компьютерной программы ClinProTools 2.1 (Bruker Daltonics, Германия). Математические модели для классификации масс-спектров смеси пептидов и белков, полученных после фракционирования сывороток крови, строили на основе генетического алгоритма (ГА) и управляемой нейронной сети (УНС) [18].

Для построения классификационных моделей масс-спектры каждой из групп (контроля и аденомиоза, контроля и РТМ) разделяли пополам, при этом одну пару использовали для построения классификационной модели, а вторую — для ее валидации.

### Результаты и обсуждение

#### Фракционирование сывороток крови с использованием магнитных микрочастиц MB-WCX

На основании МС-профилирования сывороток крови после их фракционирования на магнитных микрочастицах со слабой катионообменной поверхностью (MB-WCX) были построены классификационные модели с применением обоих математических алгоритмов. В случае аденомиоза при использовавшихся параметрах обработки масс-спектров в них воспроизводимо детектировали 96 пиков. После изучения вклада площадей отдельных пиков в классификационные модели 3 пика были выделены как наиболее значимые для их специфичности и чувствительности.

Для оценки достоверности построенных моделей применяли образцы сыворотки крови групп

аденомиоза ( $n = 14$ ) и контроля ( $n = 29$ ), не использовавшихся для построения классификационных моделей. Значения чувствительности и специфичности построенных математических моделей классификации приведены в табл. 4.

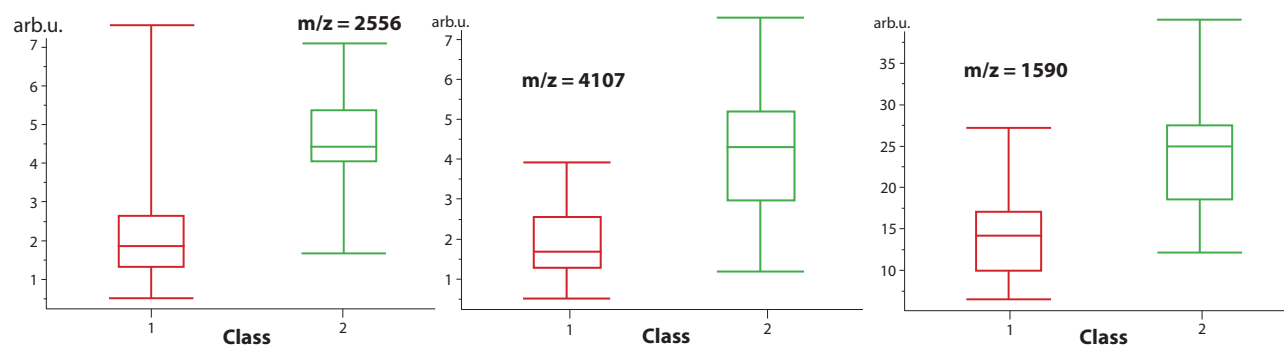
**Таблица 4.** Значения чувствительности и специфичности, полученные при внешней валидации классификационных моделей МС-профилей при аденомиозе

Показатель	Математическая модель	
	ГА	УНС
Чувствительность, %	95,8	79,2
Специфичность, %	96,2	100

**Примечание.** Чувствительность — процент правильно идентифицированных сывороток крови группы аденомиоза. Специфичность — процент правильно идентифицированных сывороток крови группы контроля.

Посредством визуального анализа статистических диаграмм изменения площадей МС-пиков между различными группами образцов были определены 3 пика, при которых хотя и наблюдается пересечение в диапазонах изменения их площадей между группами, но пересечение это  $< 50\%$ , т. е. их 25 и 75% квантили не пересекаются (рис. 1). Подобные пики не могут соответствовать специфическим биомаркерам аденомиоза, поскольку при значениях их площадей, существенно отличающихся от среднего для группы, ни один из них не позволит корректно отнести образцы к конкретной группе. Однако сочетания таких пиков в классификационных моделях могут обуславливать довольно высокие значения специфичности и чувствительности, что и наблюдается в данном случае.

Итоговый анализ МС-профилей образцов сывороток крови групп аденомиоза и контроля, фракционированных с использованием магнитных микрочастиц MB-WCX, представлен на рис. 2.



**Рис. 1.** Статистическая диаграмма изменения площадей МС-пиков при аденомиозе

В случае РТМ при использовавшихся параметрах обработки масс-спектров в них воспроизводимо детектировали 256 пиков. После изучения вклада площадей отдельных пиков в классификационные модели 3 пика были выделены как наиболее значимые для их специфичности и чувствительности.

Для оценки достоверности построенных моделей применяли образцы сыворотки крови групп РТМ ( $n = 21$ ) и контроля ( $n = 21$ ), не применявшихся для построения классификационных моделей. Значения чувствительности и специфичности построенных математических моделей классификации приведены в табл. 5.

**Таблица 5.** Значения чувствительности и специфичности, полученные при внешней валидации классификационных моделей МС-профилей при РТМ

Показатель	Математическая модель	
	ГА	УНС
Чувствительность, %	85,7	90,5
Специфичность, %	81	90,5

**Примечание.** Чувствительность — процент правильно идентифицированных сывороток крови группы РТМ. Специфичность — процент правильно идентифицированных сывороток крови группы контроля.

Анализ статистических диаграмм изменения площадей МС-пиков между различными группами образцов РТМ, так же как и в случае аденомиоза, позволил выявить 3 пика, причем диапазоны изменения площадей между группами пересекались менее чем на 50% (рис. 3).

Итоговый анализ МС-профилей образцов сывороток крови групп РТМ и контроля, фракционированных с использованием магнитных микрочастиц MB-WCX, представлен на рис. 4.

Специфичность классификационной модели аденомиоз—контроль с использованием группы образцов

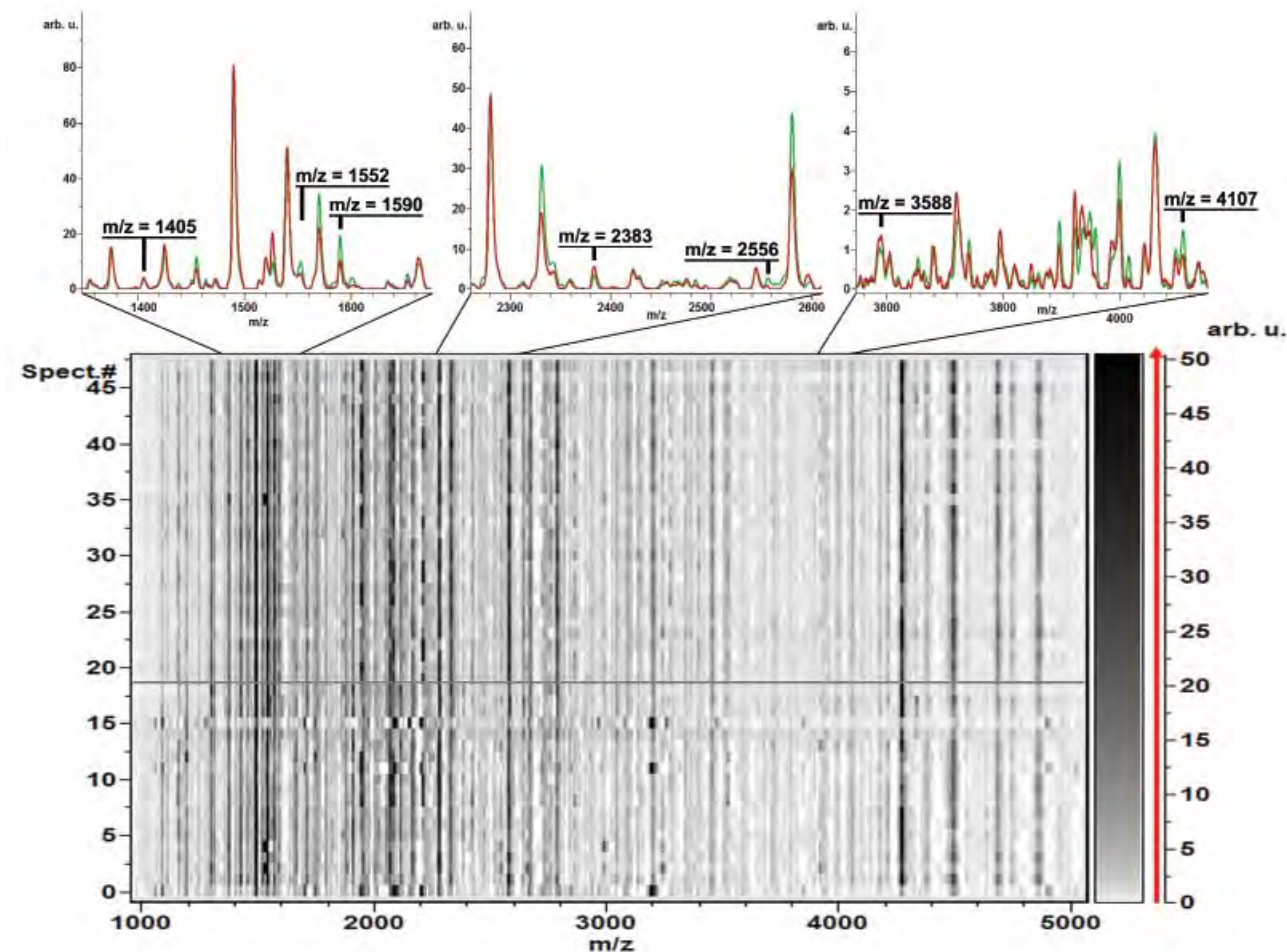


Рис. 2. МС-профили групп аденомиоза и контроля

PTM составила 51,2%, модели PTM–контроль по отношению к группе образцов аденомиоза — 81%. В классификационную модель аденомиоз–контроль были включены МС-пики со значениями 1405, 1552, 1590, 2383, 2556, 3588, 4107, а в модель PTM–контроль — 1896, 1951, 1967, 2021, 2931, 3507, 4013 m/z.

Привлекательность использования плазмы (сыворотки) крови для диагностики различных заболеваний человека обусловлена главным образом тем

обстоятельством, что она наиболее полно представляет фенотип человека, его состояние в конкретный момент времени. Еще одно немаловажное достоинство плазмы (сыворотки) крови — ее доступность, поскольку она является наиболее распространенным в медицинской практике первичным биологическим образцом.

На сегодняшний день нет однозначного ответа на вопрос, в какой связи находятся регистрируемые

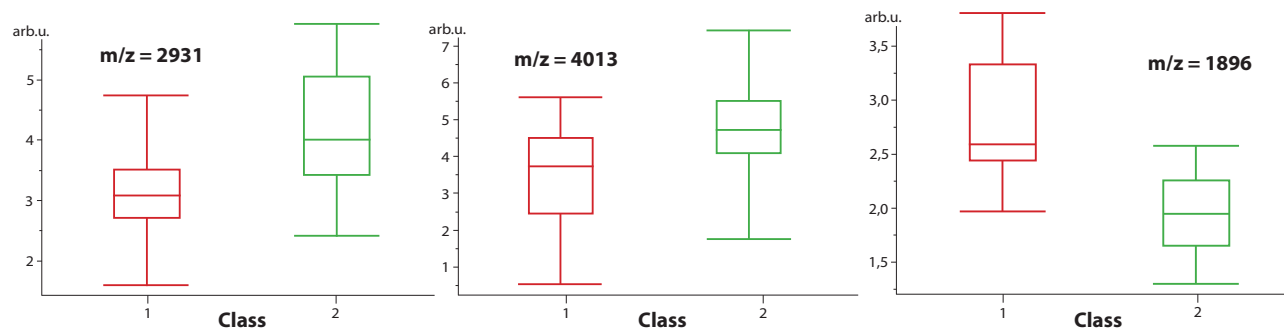


Рис. 3. Статистическая диаграмма изменения площадей МС-пигов при PTM



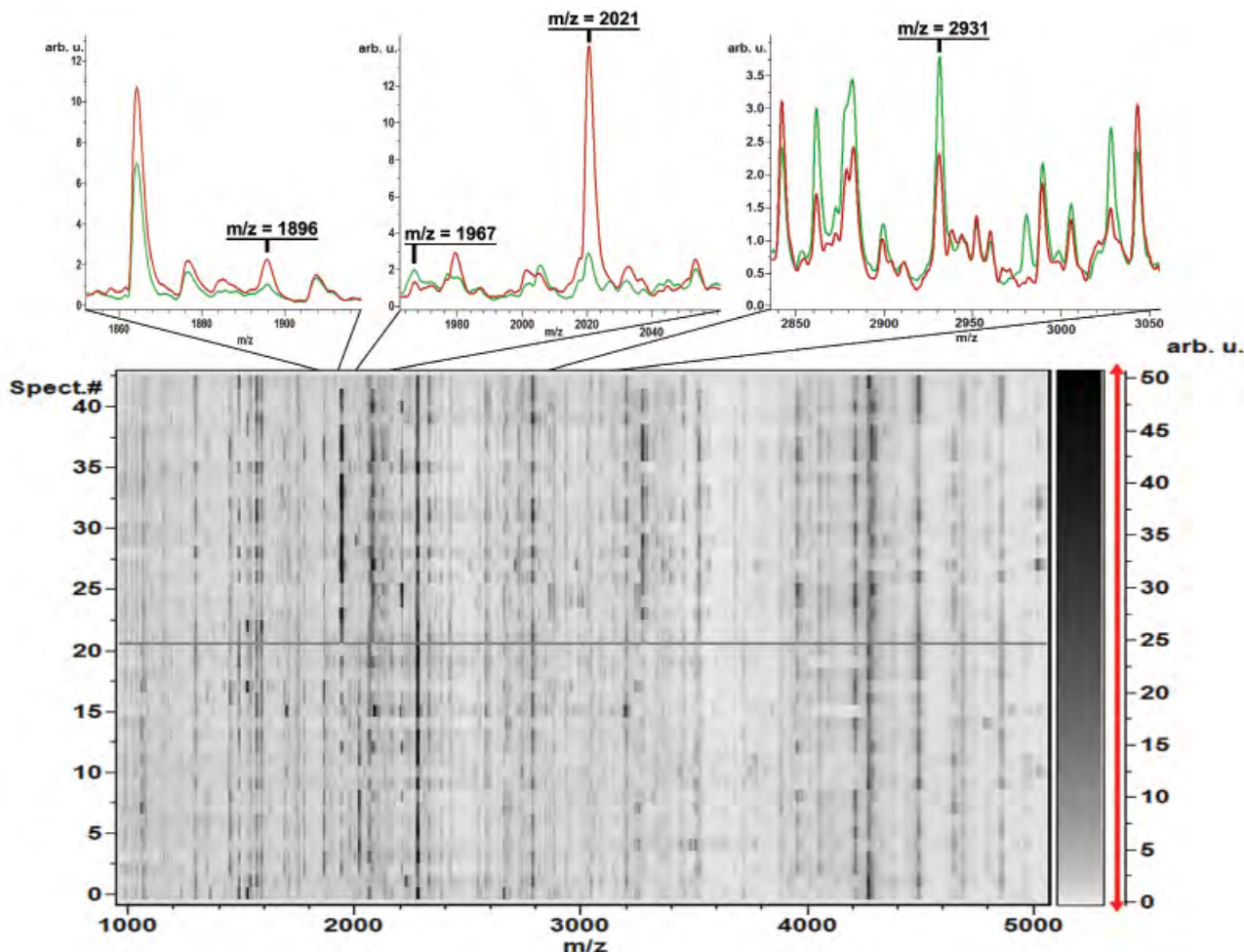


Рис. 4. МС-профили групп РТМ и контроля

в сыворотке крови изменения пептидно-белковых паттернов с исследуемым патологическим процессом в организме. Предполагается, что эти изменения могут отражать реальные колебания концентраций белков и пептидов, напрямую ассоциированных с заболеванием, но, с другой стороны, нельзя исключить и возможность их возникновения, например, в результате вызванных патологией отклонений в процессах свертывания крови *ex vivo* при получении из нее сыворотки.

С нашей точки зрения, диагностическая ценность обнаруженных сигнатур не зависит от природы их развития при условии строгой воспроизводимости появления их в сыворотке крови больных. Ранее было показано, что процедура получения сыворотки, в частности длительность временной задержки до отделения сыворотки от образовавшегося

сгустка в процессе свертывания крови, не влияет на ее МС-профиль.

### Заключение

Полученные результаты открывают новые перспективы для ранней диагностики РТМ и аденомиоза, что, несомненно, имеет большое значение в условиях роста частоты развития данных патологий за последние годы, а также выявления их в молодом возрасте.

Наши дальнейшие исследования будут посвящены установлению структур выявленных в сыворотках крови потенциальных биомаркеров аденомиоза и РТМ. Примеры подобных работ описаны в литературе и, как правило, базируются на использовании tandemной МС с ионизацией электрораспылением, сопряженной с обращеннофазовой жидкостной нанохроматографией [24, 25].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Дячук А.В. Вопросы этиологии и патогенеза эндометриоза (эндометриозная болезнь и рак). Материалы научно-практической конференции «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников». Великий Новгород, 17–18 мая 2001 г. СПб., 2001.
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Методическое пособие для врачей. М., 2001.
3. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты. М.: МИА, 2008; с. 3–11.
4. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006.
5. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005; с. 155–7.
7. Лекции по онкогинекологии. Под ред. В.В. Кузнецова, В.А. Хайленко. М.: ЛЮКС-ПРИНТ, 2009.
8. Полина М.Л. Генетические детерминанты гинекологических и маммологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
9. Lax S. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchow Arch* 2004;444:213–23.
10. Коган Е.А., Демуря Т.А., Низяева Н.В. и др. Экспрессия онкомаркеров в очагах аденомиоза: клиничко-морфологическое и иммуногистохимическое исследование. *Онкология* 2009;10:524–41.
11. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. М., 2001.
12. Чулкова О.В., Новикова Е.Г. К вопросу о лечении рака эндометрия у молодых. *Казан мед журн* 2000;81(4):297–300.
13. Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A. *Novak's Gynecology*. Baltimore: Williams and Wilkins, 2002.
14. Irvin W.P., Rice L.W. Benefit in treatment of endometrial carcinoma. *J Reprod Med* 2002;47(3):173–89.
15. Anderson N.L., Anderson N.G. The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol Cell Proteom* 2002;1:845–67.
16. Ильина Е.Н., Говорун В.М. Масс-спектрометрия нуклеиновых кислот в молекулярной медицине. *Биоорган хим* 2009;2(35):1–16.
17. Baumann S., Ceglarek U., Fiedler G.M. et al. Standardized approach to proteome profiling of human serum based on magnetic bead separation and matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem* 2005;51:973–80.
18. Sen-Yung H., Ren-Kung C., Yi-Hsin P., Hai-Lun L. Systematical evaluation of the effects of sample collection procedures on low-molecular-weight serum/plasma proteome profiling. *Proteomics* 2006;6:3189–98.
19. Tammen H., Schulte I., Hess R. et al. Peptidomic analysis of human blood specimens: comparison between plasma specimens and serum by differential peptide display. *Proteomics* 2005;5:3414–36.
20. Hammer B., Strickert M., Villmann T. Supervised neural gas with general similarity measure. *Neur Process Letter* 2005;21:21–44.
21. Kikuchi S., Honda K., Handa Y. et al. Serum albumin-associated peptides of patients with uterine endometrial cancer. *Cancer Sci* 2000;98:822–31.
22. Зиганшин Р.Х., Алексеев Д.Г., Арапиди Г.П. и др. Поиск потенциальных биомаркеров рака яичников в сыворотке крови. *Биомед хим* 2008;54:408–19.
23. Geho D.H., Liotta L.A., Petricoin E.F. et al. The amplified peptidome: the new treasure chest of candidate biomarkers. *Curr Opin Chem Biol* 2006;10:50–5.
24. Tiss A., Smith C., Camuzeaux S. et al. Serum peptide profiling using MALDI mass spectrometry: avoiding the pitfalls of coated magnetic beads using well-established ziptip technology. *Proteomics* 2007;7:77–89.
25. West-Norager M., Kelstrup C.D., Schou C. et al. Unravelling in vitro variables of major importance for the outcome of mass spectrometry-based serum proteomics. *J Chromat* 2007;847:30–7.

### Результаты хирургического лечения больных с локальными рецидивами сарком матки

И.В. Матросова<sup>1</sup>, И.А. Файнштейн<sup>2</sup>, И.В. Поддубная<sup>1</sup>, М.И. Нечушкин<sup>2</sup>,  
Н.И. Лазарева<sup>2</sup>, Н.В. Левицкая<sup>1</sup>, В.В. Кузнецов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии ГОУ ДПО РМАПО; <sup>2</sup>РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Ирина Владимировна Матросова [mivnda@mail.ru](mailto:mivnda@mail.ru)

Изучены результаты лечения 95 пациенток с локальными рецидивами сарком матки, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1972 по 2010 г. Проведен сравнительный анализ 2 групп больных: после хирургического и консервативного (химио- и/или лучевого) лечения. Установлено, что общая выживаемость в группе пациенток, перенесших хирургическое лечение, была достоверно выше.

**Ключевые слова:** саркома матки, локальный рецидив, комбинированные операции

#### Results of surgical treatment in patients with local recurrences of uterine sarcomas

I.V. Matrosova<sup>1</sup>, I.A. Fainshtein<sup>2</sup>, I.V. Poddubnaya<sup>1</sup>, M.I. Nechushkin<sup>2</sup>, N.I. Lazareva<sup>2</sup>, N.V. Levitskaya<sup>1</sup>, V.V. Kuznetsov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; <sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The results of treatment were studied in 95 patients with local recurrences of uterine sarcomas, who had been treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 1972 to 2010. Two patient groups were comparatively analyzed after surgical and conservative (chemo- and radiotherapy) treatments. Overall survival was found to be significantly higher in the group of patients who had undergone surgical treatment.

**Key words:** uterine sarcoma, local recurrence, combination operations

#### Введение

Саркомы матки (СМ) представляют собой редкую гетерогенную группу мезодермальных опухолей. Они составляют 2–7% всех злокачественных опухолей матки и < 1% всех онкогинекологических новообразований [1, 2]. СМ классифицируют согласно их гистологическому строению. К наиболее часто встречающимся типам СМ относят карциносаркому (КСМ) — 40%, лейомиосаркому (ЛМС) — 40% и эндометриальную стромальную саркому (ЭСС) — 10–15% случаев. На долю всех других видов СМ приходится 5–10% [3]. Более чем у половины пациенток с СМ в различные сроки после первичного лечения выявляют местные рецидивы и отдаленные множественные метастазы. Частота встречаемости местных рецидивов составляет 16–30% [4, 5]. Рецидивы СМ чаще возникают в первые 2 года после окончания первичного лечения [3, 6–8].

Методы лечения рецидивов СМ достаточно разнообразны, однако единого подхода к этой проблеме до сих пор не выработано. В связи с неэффективностью альтернативных способов лечения интерес онкологов к хирургическому лечению данной патологии возрастает. Вместе с тем работ в этой

области мало, и они проведены на небольших группах пациенток [9–11].

#### Материалы и методы

В исследование были включены 95 пациенток с локальными рецидивами СМ, получавшие лечение в НИИ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1972 по 2010 г.

Больные были разделены на 2 группы. Основную группу составили 72 (76%) пациентки с рецидивами СМ, получавшие хирургическое лечение в качестве самостоятельного или комбинированного (комплексного) метода. Во 2-ю группу вошли 23 (24%) больные, которым проводили консервативное (лекарственное и/или лучевое) лечение.

Группы пациенток, перенесших консервативное и хирургическое лечение, были сопоставимы по возрасту, локализации и гистологическому типу опухоли.

Развитие локальных рецидивов СМ зарегистрировано в 18% наблюдений (у 95 из 520 больных, оперированных по поводу первичной СМ).

Возраст пациенток составил 20–79 лет (средний возраст 52,6 ± 9,8 года, медиана — 52 года).

Наиболее часто встречались локальные рецидивы ЛМС матки — в 62 (24%) из 520 случаев,

КСМ — в 16 (12%), ЭСС — в 17 (14%) наблюдениях (табл. 1).

Срок развития рецидивов СМ после окончания лечения первичной опухоли варьировал в пределах 1–168 мес (среднее значение  $30,2 \pm 34,6$ , медиана — 18 мес). Время до возникновения рецидива зависело от гистологического типа СМ. Развитие рецидивов ЛМС происходило в сроки от 3 до 156 мес (среднее значение  $31,9 \pm 32$ , медиана — 23 мес), ЭСС — от 1 до 168 мес ( $39,1 \pm 51,2$ , медиана — 15 мес). Наиболее короткий срок до начала развития рецидива заболевания наблюдался при КСМ. В то время как у больных с ЛМС и ЭСС возникновение рецидивов имело место даже спустя  $\geq 5$  лет с момента окончания лечения первичной опухоли, развитие всех рецидивов КСМ происходило в ранние сроки — от 1 до 34 мес (среднее значение  $11,8 \pm 10,8$ , медиана — 7 мес).

В зависимости от локализации рецидива пациентки распределились следующим образом: в 54 (42%) наблюдениях рецидивная опухоль была локализована в малом тазу без связи с влагалищем или культей шейки матки, в 24 (19%) — в культе влагалища, в 14 (11%) — в культе шейки матки, в 7 (5%) — в подвздошных областях, в 5 (4%) — в забрюшинном пространстве, в 11 (9%) — в брюшной полости и в 14 (11%) — в пределах брюшной полости и малого таза.

За время наблюдения у больных развилось от 1 до 7 рецидивов (табл. 2).

72 пациенткам было выполнено 117 хирургических вмешательств: в 61 наблюдении хирургическое лечение применяли в качестве самостоятельного метода, в 56 — как часть комбинированного или комплексного.

Анализ особенностей техники хирургических вмешательств, проведенных по поводу рецидива СМ, был выполнен на основе результатов 117 операций.

Для расчета показателей 3- и 5-летней выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Сравнение достоверности различий показателей

**Таблица 1.** Частота встречаемости локальных рецидивов СМ в зависимости от гистологического типа опухоли

Тип саркомы	Число больных	
	абс.	%
ЛМС	62	24
КСМ	16	12
ЭСС	17	14
Всего	95	18

**Таблица 2.** Распределение больных в зависимости от количества рецидивов

Число рецидивов	Число больных	Число операций (%)
1	95	72 (76)
2	37	28 (76)
3	12	6 (50)
4	4	3 (75)
5	4	4 (100)
6	3	3 (100)
7	1	1 (100)
Всего	157	117 (75)

актуаральных кривых осуществляли с помощью двустороннего log-rank-теста.

### Результаты и обсуждение

Из общего числа хирургических вмешательств (117) было выполнено 57 (49%) комбинированных операций. Помимо удаления рецидивной опухоли, в 29 (25%) случаях потребовалось осуществление резекции одного органа малого таза, в 14 (12%) — двух, в 10 (9%) — трех и в 4 (3%) — четырех органов и более.

При местном распространении рецидива СМ в 50 (43%) случаях наблюдалось поражение различных отделов кишечника, в 31 (26%) — мочевого пузыря и/или мочеточников, в 16 (14%) — врастание опухоли в переднюю брюшную стенку, в 5 — во внутренние подвздошные сосуды (артерию или вену).

Удаление придатков выполнено в 15 (13%) наблюдениях, резекция большого сальника — в 39 (33%), экстирпация культы шейки матки — в 13 (11%). Одной больной проведена резекция V сегмента печени в связи с подозрением на метастатическое поражение, 2 (2%) пациенткам выполнена спленэктомия, еще 2 — резекция хвоста поджелудочной железы (табл. 3).

В большинстве случаев резекция толстой кишки завершалась формированием анастомозов. Шесть пациенток были подвергнуты колостомии. Показаниями к наложению колостом послужили возникновение явлений кишечной непроходимости, пожилой возраст больных и наличие у них выраженной сопутствующей патологии.

Хирургические вмешательства на мочевом пузыре и мочеточниках перенесла 31 (26%) пациентка.

В 30 (24%) наблюдениях зафиксировано развитие послеоперационных осложнений, которые бы-

**Таблица 3.** Комбинированные вмешательства при локальных рецидивах СМ

Объем резекции	Число больных	
	абс.	%
Кишечник	50	43
Мочевой пузырь, мочеточники	31	26
Брюшная стенка	16	14
Придатки матки	15	13
Культя шейки матки	13	11
Сегмент печени	1	1
Селезенка	2	2
Хвост поджелудочной железы	2	2

ли разделены на хирургические и нехирургические (табл. 4).

Послеоперационная летальность составила 2,4% ( $n=3$ ).

Из 92 пациенток 53 (59%) живы в сроки от 5 до 220 мес (среднее значение  $68,9 \pm 56,2$ , медиана — 49 мес), 39 (41%) — умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 3 до 123 мес ( $40,6 \pm 33,3$ , медиана — 24 мес).

**Таблица 4.** Характеристика послеоперационных осложнений

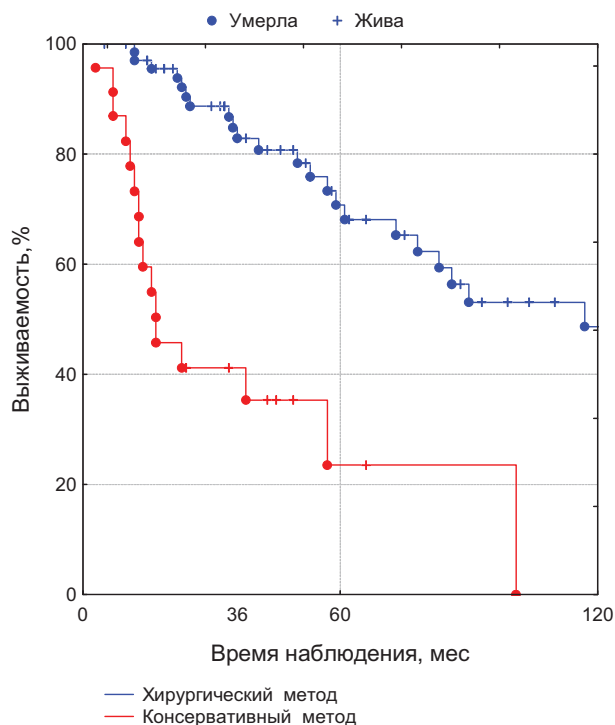
Послеоперационные осложнения	Число больных	
	абс.	%
<b>Хирургические:</b>		
внутрибрюшное кровотечение	5	16,7
блок или дефект мочеточника	5	16,7
несоосаительность швов колоректального анастомоза, перитонит	1	3,3
абсцесс малого таза	1	3,3
нагноение послеоперационной раны	2	6,7
спаечная тонкокишечная непроходимость	1	3,3
свищ стенки пищевода	1	3,3
тонкокишечный свищ	1	3,3
мочепузырно-влагалищный свищ	1	3,3
дефект стенки мочевого пузыря	1	3,3
блок уретероуретероанастомоза	1	3,3
грыжа передней брюшной стенки	1	3,3
подкожная эвентрация	1	3,3
<b>Нехирургические:</b>		
язва желудка с кровотечением	2	6,7
тромбоз внутренней подвздошной вены	1	3,3
тромбоз селезеночной и воротной вен	1	3,3
тромбоз эмболия легочной артерии	1	3,3
пневмония	2	6,7
пиелонефрит	1	3,3
<b>Всего</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Показатели 3- и 5-летней выживаемости в группе хирургического лечения составили  $82,8 \pm 4,9$  и  $70,7 \pm 6,6\%$  соответственно, в группе консервативного лечения —  $35,3 \pm 10,5$  и  $23,5 \pm 11,9\%$  (рис. 1). Общая выживаемость в группе больных, перенесших хирургическое вмешательство, оказалась выше, чем у пациенток, получивших консервативное лечение ( $p=0,00006$ ).

При местно-распространенных рецидивах СМ выполняли как комбинированные, так и «простые» хирургические вмешательства. Под «простыми» операциями подразумевается удаление рецидивной опухоли без резекции или удаления соседних органов, вовлеченных в опухолевый процесс.

Сопоставлены показатели общей выживаемости больных, перенесших комбинированные операции, и пациенток, которым выполняли «простые» хирургические вмешательства (рис. 2).

В группе больных, подвергшихся комбинированным операциям, показатели 3- и 5-летней выживаемости составили  $80,9 \pm 7,1$  и  $70,5 \pm 9,3\%$  соответственно. Аналогичные показатели при «простых» операциях были равны  $84,3 \pm 7,3$  и  $69,3 \pm 9,9\%$  ( $p=0,46$ ). Как видно из представленных выше данных, продолжительность жизни более половины пациенток, перенесших комбинированные операции по поводу местного рецидива СМ, составила  $\geq 5$  лет. Это обстоятельство делает оправданным применение комбинированных хирургических


**Рис. 1.** Общая выживаемость в зависимости от метода лечения рецидива

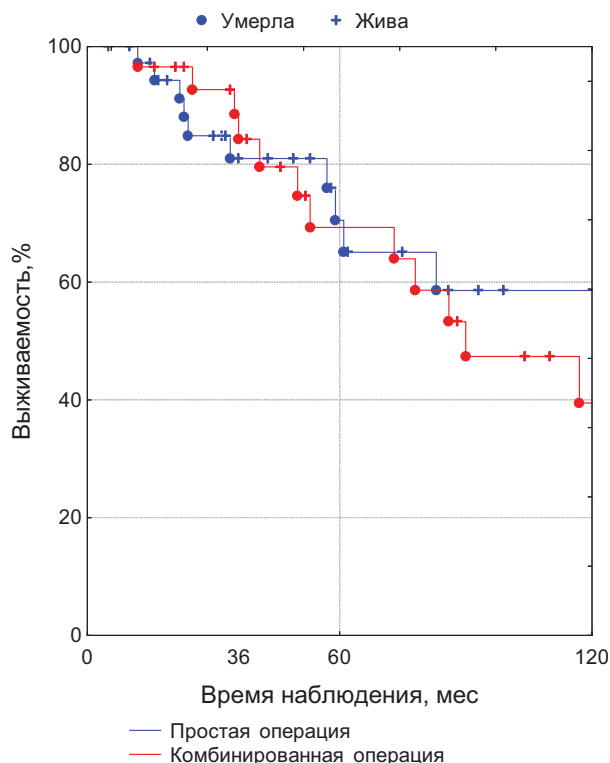


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от объема операции

вмешательств при местно-распространенных рецидивах СМ.

При развитии рецидивов СМ в малом тазу в большинстве случаев происходит вовлечение в процесс смежных органов (мочевой пузырь, мочеточники и различные отделы кишечника). Значительная часть больных не могут быть радикально излечены путем выполнения типичных хирургических вмешательств. В настоящее время отчетливо наблюдается тенденция расширения объема опера-

ций за счет осуществления резекции или полного удаления смежных органов с целью повышения ее радикализма, т. е. проведения комбинированных операций.

Сегодня хирурги имеют большие возможности для выполнения самых сложных операций на различных органах человеческого тела, а хирургия является ведущим методом воздействия у пациентов, страдающих различными онкозаболеваниями. Однако вопрос хирургического лечения локальных рецидивов СМ пока освещен недостаточно, и данные литературы по этой проблеме скудны.

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что при локальных рецидивах СМ преимущества хирургической тактики очевидны. Показатели выживаемости больных с локальными рецидивами СМ после применения у них хирургического метода лечения достоверно выше показателей выживаемости, полученных при консервативном лечении данной патологии. Выживаемость пациенток, перенесших комбинированные операции по поводу местно-распространенного рецидива СМ, сопоставима с таковой у больных, которым были выполнены радикальные вмешательства типового объема.

### Заключение

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что хирургия является ведущим методом лечения больных с локальными рецидивами СМ, а применение комбинированных оперативных вмешательств оправдано у пациенток с кажущимися неоперабельными опухолями. Разумеется, такие вмешательства должны выполняться при наличии высокопрофессиональной реанимационно-анестезиологической службы и использовании современного технического оснащения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф. Саркомы матки. СПб., 1997; с. 5–57.
2. Major F.J., Blessing J.A., Silverberg S.G. et al. Prognostic factors in early stage uterine sarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993;71:1702–9.
3. Лазарева Н.И. Саркомы матки: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
4. Gadducci A., Cosio S., Romanini A. et al. The management of patients with uterine sarcoma: A debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65(2):129–42.
5. Yoney A., Eren B., Eskici S. et al. Retrospective analysis of 105 cases with uterine sarcoma. *Bulletin Du Cancer* 2008;95(3):10–7.
6. Brooks S.E., Zhan M., Cote T. et al. Surveillance epidemiology and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol* 2004;93:204–8.
7. Ghaemmaghrami F., Karimi-Zarchi M., Gilani M.M. et al. Uterine sarcoma clinicopathological characteristics treatment and outcome in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9(3):421–6.
8. Livi L., Paiar F., Shah N. et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1366–73.
9. Anraku M., Yokoi D., Nakagawa K. et al. Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thoracic Cardiovascular Surg* 2004;127:1107–12.
10. Leita M.M., Brennan M.F., Hensley M. et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:287–94.
11. Bijoy T.M., Keeney G.L. Endometrial stromal sarcoma: treatment and patterns of recurrence. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(2):253–6.

### ВИДЕОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РАКА ТЕЛА МАТКИ

**Т.М. Кочоян, Д.В. Комов, Р.А. Керимов, С.Ю. Слетина, А.В. Логачев**

*Отделение хирургической диагностики опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

**Контакты:** Теймураз Мразович Кочоян [kochoyantm@rambler.ru](mailto:kochoyantm@rambler.ru)

*Проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных ранним раком тела матки (РТМ) с использованием эндоскопических методик. Представлены сравнительные данные 2 сопоставимых групп больных РТМ T1–2N0M0, которым операции были выполнены лапароскопическим (n=47) и открытым (n=50) доступами. Сравнительный анализ продемонстрировал преимущества непосредственных результатов эндоскопического метода перед лапаротомным доступом по продолжительности оперативного вмешательства, объему интраоперационной кровопотери, характеру и частоте развития осложнений, сокращению сроков пребывания в стационаре, косметическому эффекту. Отмечено улучшение качества жизни пациенток после лапароскопической экстирпации матки. Показатели общей и безрецидивной выживаемости в 2 группах были сопоставимыми и не зависели от метода хирургического вмешательства.*

**Ключевые слова:** рак тела матки, видеохирургия, лапароскопическая экстирпация матки

#### Video-assisted surgery in the treatment of early corpus uteri cancer

**T.M. Kochoyan, D.V. Komov, R.A. Kerimov, S.Yu. Sletina, A.V. Logachev**

*Department for Surgical Diagnosis of Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The immediate and late results of surgical treatment were assessed in patients with early corpus uteri cancer (CUC), by applying endoscopic procedures. The paper gives comparative data on 2 comparable groups of patients with T1-2N0M0 CUC, who have undergone laparoscopic (n=47) or open-access (n=50) surgery. The comparative analysis has demonstrated the advantages of an endoscopic technique over a laparotomic access in its immediate results, the duration of surgical intervention, the volume of intraoperative blood loss, the pattern and incidence of complications, the reduction in the length of hospital stay, and its cosmetic effect. The patients were found to have better quality of life after laparoscopic extirpation of the uterus. Overall and relapse-free survival rates were comparable in the two groups and did not depend on the technique of surgical intervention.*

**Key words:** corpus uteri cancer, video-assisted surgery, laparoscopic extirpation of the uterus

#### Введение

В структуре онкологической заболеваемости женских половых органов рак тела матки (РТМ) занимает 1-е место (17,5% случаев) [1, 2]. За последние 20 лет заболеваемость раком эндометрия (РЭ) в России увеличилась в 2 раза [1, 3, 4]. РТМ чаще встречается у женщин в возрасте старше 50 лет в пре- и постменопаузальном периоде (75%), но в последние годы наблюдается тенденция омоложения контингента больных РЭ [5, 6].

Следует отметить, что в настоящее время во всем мире, в том числе и в России, лапароскопическая хирургия находит все более широкое применение в онкогинекологии. Однако использование лапароскопической хирургии в онкогинекологии вызывает дискуссии в связи с вероятным увеличением риска диссеминации опухоли. Основной вопрос, волнующий клиницистов, — выживаемость больных РТМ после радикальной лапароскопической операции в сравнении с выживаемостью пациенток, перенесших открытую операцию. Так, G.H. Eltabbakh [7] в своем исследовании (2002) публикует данные о 2- и

5-летней выживаемости в 2 группах больных с ранними стадиями РТМ и одинаковым объемом операции (экстирпация матки с придатками с биопсией тазовых лимфатических узлов — ЛУ). В 1-ю группу были включены 100 пациенток с РТМ, прооперированные лапароскопически, во 2-ю — 86 больных, у которых операцию выполняли лапаротомным доступом. Пациентки данных групп практически не различались по возрасту, менопаузальному статусу, хирургической стадии, объему лимфаденэктомии и уровню дифференцировки опухоли. В результате было установлено, что показатели безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости в группах значительно не различаются. У пациенток, перенесших лапароскопическое вмешательство, значения 2- и 5-летней БРВ составили 93 и 90%, а у больных, оперированных лапаротомным доступом, — 94 и 92%, показатели ОВ — 98 и 92 и 96 и 92% соответственно. Таким образом, автор утверждает, что результаты хирургического лечения пациенток с диагнозом РТМ при применении лапароскопического метода не хуже и сопоставимы с результатами «открытой» хирургии.

Аналогичное исследование провели F. Nezhat et al. (2008) [8]. Целью его было сравнение выживаемости после лапароскопических операций с выживаемостью после хирургических вмешательств, выполненных лапаротомно у больных РТМ I и II клинических стадий. В 1-ю группу вошли 67 пациенток, перенесших лапароскопическое вмешательство (проспективный материал), во 2-ю — 127 больных, прооперированных лапаротомным доступом (ретроспективный материал). Осложнения в данных группах были сопоставимы и значительно не различались по тяжести и частоте возникновения, однако в 1-й группе период госпитализации был значительно короче, а число инфекционных осложнений — достоверно меньше. У больных 1-й группы показатели 2- и 5-летней БРВ составили 93 и 91,7%, а у пациенток, оперированных лапаротомным доступом, — 88,5 и 85%, значения ОВ — 100 и 99,2 и 100 и 97% соответственно. Таким образом, при анализе выживаемости в этих группах значительных различий также не выявлено.

**Цель исследования** — проведение сравнительного анализа результатов хирургического лечения больных РТМ I–II стадии с использованием традиционных и лапароскопических методик.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 97 больных РЭ I–II стадий, перенесших экстирпацию матки с придатками в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 2004 по 2008 г. Медиана возраста пациенток составила 54 (34–71) года. До начала лечения больным проводили комплексное обследование, включавшее трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ). Во всех случаях диагноз РТМ был подтвержден данными гистологического исследования.

Для облегчения дальнейшего анализа материала пациенток разделили на 2 группы. В основную группу вошли 47 (48,5%) больных с клиническим диагнозом РЭ с T1–2NxM0, перенесших лапароскопическую экстирпацию матки с придатками. В контрольную группу были ретроспективно отобраны 50 (51,5%) пациенток с начальными стадиями РТМ, у которых радикальная операция была выполнена лапаротомным доступом.

#### Характеристика пациенток основной группы

Основную группу составили 47 больных РЭ, подвергнутых тотальной лапароскопической гистерэктомии, из которых 14 (29,7%) была выполнена селективная тазовая лимфодиссекция. Медиана возраста — 53 года. Клинические проявления заболевания в виде кровянистых выделений из половых путей на момент обращения имели место у 12 (25,5%) пациенток. У 35 больных жалобы отсут-

ствовали, и диагноз был поставлен при осуществлении раздельного диагностического выскабливания после ТВУЗИ. Метастазов в регионарные ЛУ при комплексном обследовании не выявлено ни у одной из пациенток. Клинически значимые интеркуррентные заболевания обнаружены у 13 (27,6%) из 47 больных. Наиболее распространенными из них были гипертоническая болезнь — 4 (8,5%) случая, бронхиальная астма и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — по 2 (4,2%) наблюдения. У 5 (10,6%) пациенток в анамнезе имелась вторая опухоль в стадии ремиссии: в 4 случаях — рак молочной железы, состояние после радикального комбинированного лечения (опухоль тела матки появилась на фоне приема тамоксифена), в 1 — рак щитовидной железы, состояние после радикального оперативного вмешательства. Операции на органах брюшной полости и малого таза в анамнезе отмечены у 7 (14,9%) больных (у 2 — аппендэктомия, у 4 — кесарево сечение).

Из 47 больных РЭ 39 (82%) находились в периоде постменопаузы, у 2 (4,2%) было выявлено первичное бесплодие. Число родов в анамнезе пациенток колебалось от 1 до 5 (71% больных имели 1–2, 17% — 3 и 7,8% — более 3 родов). У 7 (14,9%) пациенток в анамнезе присутствовал 1 аборт, у 16 (34%) — 2, у 22 —  $\geq 3$ . Наиболее часто опухоль располагалась в верхних 2/3 тела матки — 70,2% наблюдений, из них в 22% случаях — в трубном углу. У 8 (17%) больных в удаленной матке признаков злокачественного роста не обнаружено, так как минимальная опухоль была удалена во время диагностического выскабливания матки. Размеры матки при РЭ у 22 (46,8%) пациенток находились в пределах нормы, у 14 (29,7%) — соответствовали 5–6, у 11 (23,4%) — 7–10 нед беременности. Сочетание РТМ с наличием миоматозных узлов выявлено у 17% больных.

Для определения степени распространенности РЭ нами была использована международная классификация FIGO. Согласно этой классификации пациентки распределились по стадиям следующим образом: Ia стадия — 9 (19,1%), Ib — 20 (42,5%), Ic — 11 (23,5%), Pa — 4 (8,5%) и Pb — 3 (6,4%) больных.

Распределение больных РТМ в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы эндометрия было следующим: высокодифференцированный рак диагностирован у 25 (53,2%), умереннодифференцированная аденокарцинома — у 11 (23,4%), низкодифференцированный рак — у 8 (17%) и аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией — у 3 (6,4%) пациенток. Следует отметить особенности разделения больных РТМ по группам для каждой из подстадий в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы: высокодифференцированный



рак чаще диагностирован при Ia, умереннодифференцированный — при Ib, низкодифференцированный — при Ic, аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией — при IIa и IIb стадиях.

Далее нами была проведена оценка инвазивного потенциала опухолей каждой из гистологических форм. Оказалось, что для высоко- и умереннодифференцированного РЭ характерна глубина инвазии матки опухолью до 1 см — 7 (14,8%) больных. У 8 (17%) пациенток с высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой, как было указано ранее, признаков злокачественного роста не обнаружено.

Согласно классификации ASA класс операционного риска расценен как I–II у 32 (68%), III–IV — у 15 (32%) больных.

### **Характеристика пациенток контрольной группы**

В контрольную группу вошли 50 больных клинически локализованным РЭ, которым была выполнена открытая экстирпация матки с придатками. Медиана возраста составила 54,6 года. Клинические проявления заболевания на момент обращения имели место у 29 (58%) пациенток. Самыми распространенными в группе были жалобы на выделения из половых путей различного характера — у 23 (46%) пациенток, сочетание слабости и болей при половом контакте отмечали 6 (12%) больных.

У 2 (4%) пациенток при комплексном обследовании возникло подозрение на наличие метастазов в регионарные ЛУ. Клинически значимые интеркуррентные заболевания выявлены у 19 (38%) из 50 больных. Из сопутствующей патологии следует отметить такие заболевания, как гипертоническая болезнь — 9 (18%) случаев, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки — 6 (12%). У 4 (10,6%) пациенток в анамнезе имелась вторая опухоль (рак молочной железы, развившийся после комбинированного лечения). Операции на органах брюшной полости и малого таза в анамнезе присутствовали у 12 (24%) больных (у 4 — аппендэктомия, у 3 — кесарево сечение и у 5 — операции на придатках по поводу различных доброкачественных образований).

Из 50 больных РЭ 42 (84%) находились в периоде постменопаузы; число родов в анамнезе колебалось от 1 до 5 (64% пациенток имели 1–2, 26,4% — 3 и 9,6% — более 3 родов). Аборт в анамнезе был у 21 (42%) больной. Так же как и в основной группе, у пациенток группы контроля наиболее часто опухоль располагалась у дна матки — в 31 (62%) случае, из них в 18% наблюдений — в трубном углу. У 6 (12%) больных признаков злокачественного роста в удаленной матке не обнаружено, так как опухоль была удалена во время диагностического выскабливания матки. Размеры матки при РЭ у 19

(38%) больных находились в пределах нормы, у 26 (52%) — соответствовали 5–6, у 5 (10%) — 7–10 нед беременности. Сочетание РТМ с наличием миома-тозных узлов зафиксировано в 15% случаев.

Согласно классификации ASA класс операционного риска расценен как I–II у 41 (82%), III–IV — у 9 (18%) больных.

Увеличенные размеры тела матки (до 5 нед беременности) у пациенток, перенесших открытые операции, встречались реже, чем таковые в лапароскопической группе ( $p < 0,001$ ). Несмотря на это, группы больных были сопоставимы по большинству параметров, в том числе по возрасту, стадии, распространенности опухолевого процесса, степени дифференцировки и глубине инвазии, что позволило провести статистически достоверный сравнительный анализ непосредственных, отдаленных результатов и социально-экономической эффективности хирургического лечения.

### **Результаты и обсуждение**

#### **Непосредственные результаты**

#### *Продолжительность хирургического вмешательства*

Из анализа продолжительности лапароскопической гистерэктомии исключены 3 (6,4%) пациентки, у которых выполнение лапаротомного доступа потребовалось для безопасного завершения операции.

Медиана продолжительности лапароскопической гистерэктомии составила 140 мин. Корреляционный анализ не продемонстрировал связи продолжительности 44 лапароскопических операций с массой тела ( $r=0,106$ ,  $p=0,298$ ) и ростом ( $r=0,064$ ,  $p=0,325$ ) больных. Отмечено недостоверное уменьшение продолжительности операций по мере накопления опыта лапароскопической хирургии. Медиана длительности первых 20 лапароскопических гистерэктомий оказалась на 20 мин больше по сравнению с таковой при проведении последующих эндоскопических вмешательств данного объема ( $p=0,217$ ).

Медиана продолжительности 50 гистерэктомий, выполненных лапаротомным доступом пациенткам контрольной группы, составила 120 мин, что достоверно меньше, чем у 44 больных, подвергнутых лапароскопической операции ( $p < 0,001$ ).

#### *Объем интраоперационной кровопотери*

В анализ объема кровопотери включены данные 44 пациенток, которым весь объем хирургического вмешательства был выполнен лапароскопически. Средний объем кровопотери во время лапароскопических гистерэктомий составил 220 мл. Корреляционный анализ не продемонстрировал связи объема кровопотери с массой тела ( $r=0,068$ ,  $p=0,476$ ) и ро-

стом ( $r=0,072$ ,  $p=0,472$ ) больных. Различий среднего объема кровопотери в зависимости от размеров матки и опыта выполнения данных операций не выявлено.

Трансфузии элементов крови не понадобились ни одной из 44 пациенток, подвергнутых лапароскопической гистерэктомии.

Медиана объема интраоперационной кровопотери у 50 больных, оперированных лапаротомным доступом, составила 250,8 мл, что достоверно не отличается от таковой среди пациенток основной группы ( $p=0,324$ ). Трансфузия элементов крови (эритроцитарной массы и/или плазмы) с заместительной целью потребовалась в 2 (4%) из 50 случаев. Средний объем перелитой крови у 2 больных составил 400 мл.

#### Осложнения

Интраоперационные осложнения зарегистрированы у 3 (6,4%) из 47 пациенток, которым планировалось выполнение расширенной гистерэктомии лапароскопическим доступом. В 2 (4,2%) наблюдениях отмечено ранение маточных сосудов, в 1 (2,1%) — ранение сигмовидной кишки. Во всех случаях потребовалась конверсия с целью ушивания дефекта в кишке и остановки кровотечения.

В послеоперационном периоде 1 больной на 3-и сутки выполнена экстренная операция лапароскопическим доступом по поводу кровотечения. Остановка кровотечения из крестцовых сосудов осуществлена посредством коагуляции. У 2 (4,2%) пациенток в среднем на 14-е сутки после операции у культуры влагалища выявлена нагноившаяся гематома, потребовавшая трансвагинального пункционного дренирования. У 1 (2,1%) больной возникло нагноение послеоперационной раны, в связи с чем ей было назначено консервативное лечение.

Возникновение нехирургических осложнений зафиксировано в 3 (6,3%) случаях. У 2 (4,2%) пациенток в послеоперационном периоде диагностирована пневмония, что потребовало смены антибактериальной и проведения дезинтоксикационной терапии. В 1 наблюдении отмечено развитие тромбоза мелких ветвей легочной артерии, что послужило показанием к осуществлению фибринолитической, антикоагулянтной, дезагрегантной терапии с последующим эффектом.

Интраоперационные осложнения имели место у 1 (2,1%) пациентки, перенесшей открытую гистерэктомию. В этом случае отмечено ранение мочевого пузыря (в анамнезе у больной 2 случая родоразрешения путем кесарева сечения), в связи с чем потребовалось его ушивание.

Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 4 (8%) больных контрольной группы. У 3

(6%) пациенток отмечена нагноившаяся гематома в малом тазу, потребовавшая трансвагинального дренирования. В 1 случае выполнена повторная операция по поводу эвентрации. Осложнения послеоперационного периода, потребовавшие консервативного лечения, были у 4 больных контрольной группы: у 1 (2%) — пневмония, у 2 (4%) — цистит, у 1 (2%) — обострение хронического пиелонефрита.

Частота развития и структура послеоперационных осложнений между основной и контрольной группами достоверно не различались ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, лапароскопический доступ является технически приемлемым для выполнения расширенной гистерэктомии по поводу РЭ начальных стадий. Миниинвазивная техника операции требует больших затрат времени по сравнению с открытым хирургическим вмешательством. На этапе освоения метода возможно появление технических трудностей при выполнении манипуляций на сосудах, однако накопление хирургического опыта позволяет осуществлять оперативное пособие относительно безопасно. Так, объемы кровопотери при проведении гистерэктомии лапароскопическим и лапаротомным доступами сопоставимы. Различий в отношении частоты возникновения и структуры послеоперационных нехирургических и хирургических осложнений, в том числе требующих выполнения повторных операций, у больных в обеих группах не выявлено. Следует отметить, что при возникновении некоторых хирургических осложнений в послеоперационном периоде возможна их эффективная коррекция с применением миниинвазивных технологий.

Восстановление перистальтики кишечника у пациенток, оперированных лапароскопическим методом ( $n=44$ ), происходило в среднем через  $12,5 \pm 4,5$  ч, а в группе больных, перенесших открытые операции ( $n=50$ ), — через  $34 \pm 12,1$  ч ( $p < 0,047$ ).

У 37 (84,1%) из 44 пациенток, оперированных лапароскопическим доступом, проведение инфузионной терапии потребовалось только в течение первых суток, а у всех больных, подвергнутых лапаротомному вмешательству, — не менее чем через 48–72 ч после операции. Таким образом, использование лапароскопической техники позволяет выполнять хирургическое вмешательство в условиях минимальной травматизации органов брюшной полости, что способствует быстрому восстановлению их функции после операции и позволяет сократить объем и длительность проведения инфузионной терапии.

Через 36 ч после выполнения лапароскопической операции 39 (88,6%) из 44 пациенток перестали предъявлять жалобы на боль. У всех 50 (100%) больных контрольной группы болевой синдром со-

хранялся на протяжении 72 ч после осуществления хирургического вмешательства. Разница результатов между группами недостоверна ( $p=0,893$ ).

Применение наркотических анальгетиков у пациенток, перенесших лапароскопические вмешательства, требовалось в среднем в течение первых 2 сут после операции, тогда как больные, оперированные лапаротомным доступом, нуждались в наркотическом обезболивании на протяжении 4 (2–10) сут после гистерэктомии ( $p=0,647$ ).

Снятие швов с послеоперационной раны после лапароскопических операций проводили в среднем на 7-е сутки, в то время как у пациенток контрольной группы снятие швов осуществляли на 10–11-е сутки.

Удаление страховых дренажей, установленных в малом тазу, у 23 (52,2%) больных, перенесших лапароскопические вмешательства, выполняли на следующие сутки после операции. У 3 (6,8%) пациенток дренаж был оставлен на 2 сут после операции в связи со значительным выделением по нему геморрагической жидкости. В остальных случаях (41%) необходимости в установке дренажей не было. В контрольной группе удаление дренажей проводили на 3–4-е сутки после выполнения вмешательства. Таким образом, низкая степень травматизации передней брюшной стенки и внутренних органов при использовании лапароскопического доступа способствует более быстрому восстановлению двигательной активности больных в послеоперационном периоде по сравнению с этим показателем у пациенток, подвергнутых традиционной операции.

### Результаты гистологического исследования

При гистологическом исследовании операционного материала 47 больных, перенесших лапароскопическую гистерэктомию, у 8 пациенток опухоли в полости матки не обнаружено, и диагноз установлен на основании данных гистологического исследования (раздельное диагностическое выскабливание). У 25 (53,2%) больных верифицирована высокодифференцированная, а у 11 (23,4%) — умереннодифференцированная аденокарциномы, низкодифференцированный рак и рак с плоскоклеточной метаплазией отмечены в 8 (17%) и 3 (6,4%) наблюдениях соответственно.

В зависимости от глубины инвазии опухоли пациентки основной группы распределились следующим образом: отсутствие инвазии в миометрий — 12 (25,5%), инвазия в миометрий до 0,5 см — 22 (46,8%), инвазия на глубину от 0,5 до 1 см — 13 (27,6%) женщин. Таким образом была установлена стадия больных РЭ по классификации FIGO: Ia — 9 (19,1%), Ib — 20 (42,5%), Ic — 11 (23,5%), IIa и IIb — 4 (8,5%) и 3 (6,4%) пациентки соответственно. Из 17 больных, подвергнутых выполнению селективной

подвздошной лимфодиссекции, только в 1 (5,8%) наблюдении были обнаружены метастазы низкодифференцированного рака в ЛУ, что в дальнейшем привело к изменению тактики лечения этой пациентки.

Результаты гистологического исследования материала больных, перенесших расширенную гистерэктомию, были следующими: у 28 (56%) пациенток верифицирована высокодифференцированная, у 7 (14%) — умереннодифференцированная аденокарциномы, низкодифференцированный рак и рак с плоскоклеточной метаплазией выявлены в 11 (22%) и 4 (8%) наблюдениях соответственно. У 4 из 29 больных, которым была выполнена тазовая лимфодиссекция, выявлены метастазы рака: у 2 — с низкодифференцированным раком и у 2 — с аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией. Этим пациенткам после операции потребовалось проведение лучевой терапии. Глубину инвазии в миометрий у больных контрольной группы можно охарактеризовать следующим образом: отсутствие инвазии в миометрий — 14 (28%) пациенток, инвазия в миометрий до 0,5 см — 17 (34%), инвазия на глубину от 0,5 до 1 см — 19 (38%). Основные патоморфологические критерии пациенток с РЭ основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, морфологические характеристики в основной и контрольной группах достоверно не различались, что необходимо учитывать при проведении сравнительного анализа отдаленных онкологических результатов откры-

Таблица 1. Патоморфологические критерии больных РЭ

Показатель	Группа	
	основная (n=47)	контрольная (n=50)
Локализация опухоли:		
не найдено	8 (17)	6 (12)
дно матки	33 (70,2)	31 (62)
переход на цервикальный канал	6 (12,8)	13 (26)
Глубина инвазии в миометрий:		
нет инвазии	12 (25,5)	14 (28)
< 0,5 см	22 (46,8)	17 (34)
0,5–1 см	13 (27,6)	19 (38)
Степень дифференцировки опухоли:		
высокая	25 (53,2)	28 (56)
умеренная	11 (23,4)	7 (14)
низкая	8 (17)	11 (22)
плоскоклеточная метаплазия	3 (6,4)	4 (8)
Метастатическое поражение подвздошных ЛУ	1 (5,8)*	4 (13,8)*

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). \*Процент вычисляли от числа больных, перенесших тазовую лимфодиссекцию.

той и лапароскопической гистерэктомий. Неoadъювантную химиотерапию не проводили ни в одном случае. Адъювантное лечение было назначено 3 больным, перенесшим лапаротомную гистерэктомию, в связи с прогрессированием заболевания. Перед операцией пациентки также не получали лучевой терапии.

### Отдаленные результаты

При анализе отдаленных результатов лапароскопической гистерэктомии из основной группы были исключены 3 больные, которым для безопасного завершения операции потребовалось проведение конверсии.

Рецидивы РЭ зарегистрированы у 1 (2,3%) из 44 пациенток, подвергнутых лапароскопической гистерэктомии по поводу низкодифференцированного рака. Через 14 мес после лапароскопической гистерэктомии в области культи влагалища был выявлен местный рецидив, потребовавший хирургического лечения в объеме удаления рецидивной опухоли и осуществления подвздошной лимфодиссекции. В послеоперационном периоде больной проводили лучевую терапию. Пациентка жива в течение 2 лет после удаления рецидивной опухоли без признаков болезни.

Развитие рецидивов зафиксировано у 3 (6%) больных РЭ, перенесших гистерэктомию открытым доступом, в среднем через 38,5 (28–56) мес после операции. В 1 наблюдении отмечено появление местного рецидива в области культи влагалища, в 2 (4%) случаях выявлено сочетание местного рецидива и отдаленных метастазов. Эта группа пациенток получала химиолучевое лечение, при этом в 1 случае объективных ответов на лечение не зарегистрировано.

Достоверных различий частоты ( $p=0,269$ ) и времени возникновения ( $p=0,328$ ) рецидивов РЭ после лапароскопической и открытой гистерэктомии не выявлено.

Показатели 1- и 4-летней ОВ составили 98,9 и 96,4%. Специфическая 1- и 4-летняя выживаемость в группе равна 100 и 97,7% (табл. 2).

Таблица 2. Выживаемость (%) больных РТМ в зависимости от варианта хирургического лечения

Показатель	Вид гистерэктомии		p
	лапароскопическая (n=43)	лапаротомная (n=50)	
ОВ:			
1-летняя	100	98,9	0,169
4-летняя	100	96,4	
БРВ:			
1-летняя	100	100	0,453
4-летняя	97,7	96,2	

Достоверных различий в отношении ОВ ( $p=0,169$ ) и БРВ ( $p=0,453$ ) больных РЭ, подвергнутых лапароскопической и открытой гистерэктомии, не установлено.

Таким образом, онкологические результаты операций у пациенток, у которых хирургическое вмешательство было выполнено лапароскопическим доступом, не уступают таковым у больных, перенесших открытую операцию.

### Заключение

Обзор специальной медицинской научной литературы позволяет утверждать, что основным методом лечения РЭ является хирургический в объеме экстрафасциальной экстирпации матки с придатками. В настоящий момент широко обсуждается вопрос о необходимости, объеме и способе выполнения регионарной лимфаденэктомии. Отечественные и зарубежные ученые в рамках современного подхода делают выводы о том, что видеохирургия со всеми ее преимуществами должна стать не просто альтернативной методикой, а стандартом для выполнения радикальных операций по поводу РТМ у больных с ранними стадиями заболевания и отсутствием абсолютных противопоказаний к лапароскопии. Точное определение морфологической стадии заболевания позволит более четко определить показания к адъювантному лечению и установить прогноз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002.
2. Лекции по онкогинекологии. Под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова. Под общ. ред. В.М. Нечушкиной. М.: МЕДпресс-информ, 2009; с. 226–54.
3. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге. СПб., 2001.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В. Злокачественные ново-

5. образования в России накануне XXI века как медицинская и социальная проблема. Рос онкол журн 1998;(3):8–20.
6. Давыдов М.И., Баринов В.В. Злокачественные опухоли тела матки. Энциклопедия клинической онкологии. М., 2004.
7. Злокачественные новообразования в России в 1999 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова. М., 2000.
8. Eltabbakh G.H. Analysis of survival after laparoscopy in women with endometrial

9. carcinoma. Division of Gynecologic Oncology, University of Vermont College of Medicine, Burlington, USA. Cancer 2002;95(9):1894–901.
10. Nezhat F., Yadav J., Rahaman J. et al. Analysis of survival after laparoscopic management of endometrial cancer. Division of Gynecologic Oncology, the Mount Sinai School of Medicine, New York, USA. J Minim Invasive Gynecol 2008;15(2):181–7.

## Результаты комплексного лечения больных с распространенными формами рака яичников с включением в схему терапии препарата промисан

А.В. Жаров, Г.Р. Кравченко, Л.Ф. Чернова, Т.Н. Губайдуллина

Челябинский окружной клинический онкологический диспансер

**Контакты:** Александр Владимирович Жаров roc\_chel@mail.ru

Рассмотрена проблема рака яичников. Проведена оценка эффективности комплексного лечения двух групп больных с распространенными формами РЯ — с включением в схему терапии препарата промисан и без него. Проанализированы эффективность и переносимость промисана при применении его у пациенток с распространенными формами РЯ.

**Ключевые слова:** рак яичников, распространенные формы, промисан

### Results of multimodality treatment with promisan incorporated into its regimen for patients with disseminated ovarian cancer

A.V. Zharov, G.R. Kravchenko, L.F. Chernova, T.N. Gubaidullina

Chelyabinsk District Clinical Cancer Dispensary

The problem of ovarian cancer (OC) is considered. The efficiency of multimodality treatment with and without promisan incorporated into its regimen was evaluated in 2 groups of patients with disseminated OC. The efficacy and tolerance of promisan used in patients with disseminated OC are analyzed.

**Key words:** ovarian cancer, disseminated forms, promisan

Проблема рака яичников (РЯ) — одна из наиболее сложных в современной онкогинекологии. В течение последних лет смертность от РЯ остается стабильно высокой и занимает одно из первых мест в структуре смертности от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Это обусловлено как бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях и недостаточной специфичностью методов современной диагностики неопластических процессов яичников, так и отсутствием четко выбранной этиопатогенетической концепции данного вида злокачественных новообразований.

Заболеваемость РЯ в 2009 г. в России составила 16,84 на 100 тыс. женского населения, а смертность — 10,17. Летальность больных в течение первого года жизни достигает 26,4% [1].

На I–II стадии заболевания приходится 34,4%, на III–IV — 62,8% пациенток [2].

Известно, что одной из главных причин высокой смертности при злокачественных опухолях является их несвоевременное обнаружение. Это связано с недостаточным распространением в нашей

стране скрининговых программ по раннему выявлению рака репродуктивных органов. Одновременно с этим необходимы совершенствование существующих и разработка новых подходов к адекватной молекулярной противоопухолевой терапии, а также более широкое внедрение методов первичной и вторичной профилактики [3–5].

Совершенствование традиционных методов борьбы с раком (хирургическое вмешательство, лучевая и химиотерапия — ХТ), а также революционные открытия и достижения в молекулярной биологии, генетике, биохимии, иммунологии и вирусологии позволили значительно расширить представления о молекулярно-генетической природе рака и глубже понять патогенетические механизмы опухолевого роста [6, 7].

К настоящему времени известна довольно обширная (около 40) группа природных соединений, блокирующих развитие гипер- и неопластических процессов в эпителиальных тканях, высокая эффективность которых доказана в экспериментальных и клинических исследованиях. Установлено, что такие вещества являются нетоксичными, а сле-

довательно, безопасными для здоровых органов и тканей, обладают множественной противоопухолевой активностью, т. е. оказывают воздействие на несколько ключевых звеньев процесса канцерогенеза. Особенно успешным оказалось сочетание некоторых из них [1, 8].

Два наиболее известных таких соединения — пищевой индол индол-3-карбинол (I3C) и флавоноид эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) — являются составляющими препарата промисан. Это инновационная разработка ученых из НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова и специалистов отечественных компаний «Миракс-Фарма» и «МираксБиоФарма» (Москва). Промисан был выведен на российский рынок в 2007 г.

Уникальность этого препарата обусловлена его способностью блокировать молекулярные механизмы, приводящие к патологической пролиферации, опухолевому неоангиогенезу и повышению инвазивной активности трансформированных клеток.

Промисан — таргетный (избирательный) продукт растительного происхождения, обладающий хорошей переносимостью и высоким уровнем безопасности при длительном применении. Токсические эффекты, характерные для ХТ-препаратов, у промисана отсутствуют. Препарат выступает своеобразным помощником, усиливающим действие химиопрепаратов за счет блокирования ряда факторов роста и формирования гормональных метаболитов, которые являются одним из важных моментов, связанных с ростом опухоли.

Промисан восстанавливает чувствительность резистентных опухолей к лекарственным препаратам, блокирует рост опухолей (деление опухолевых клеток, метастазирование, рост сосудов к опухоли) [1,7].

В настоящем исследовании проведена оценка эффективности комплексного лечения двух групп больных с распространенными формами РЯ — с включением промисана и без него.

**Цель исследования** — улучшение результатов лечения больных с распространенными формами РЯ путем включения в схему комплексной терапии препарата промисан.

#### Материалы и методы

Исследование проведено на базе гинекологического отделения Челябинского окружного клинического онкологического диспансера в период с 2007 по 2010 г. Контрольная группа была набрана в 2007–2009 гг., основная — в период с 2009 по 2010 г. включительно, когда стали активно применять для комплексного лечения больных РЯ препарат промисан.

В исследовании приняли участие 53 пациентки с распространенными формами РЯ (III–IV стадии). Основную группу составили 23 больные, получавшие комплексное лечение: от 2 до 6 циклов неоадьювантной поли-ХТ (НАПХТ) с интервалом 3 нед по схеме СР (цисплатин в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан — 750 мг/м<sup>2</sup>) с последующим хирургическим этапом лечения и 4–6 циклами адьювантной поли-ХТ (АПХТ) по той же схеме. На протяжении всего курса лечения больные принимали промисан — по 2 капсулы 2 раза в день. В контрольную группу вошли 30 пациенток, которым было проведено комплексное лечение по тому же плану, но без применения промисана.

До начала планируемого лечения с целью уточнения распространенности опухолевого процесса и оценки общего состояния пациенток в обеих группах были выполнены общие и биохимические анализы крови и мочи, электрокардиограмма, рентгенологические и ультразвуковые исследования (УЗИ), компьютерная томография (КТ), морфологическая верификация диагноза, исследование опухолевого маркера СА-125.

В ходе исследования для мониторинга общего состояния больных и динамики опухолевого процесса были использованы все описанные выше методы диагностики.

После осуществления хирургического этапа уточняли распространенность опухолевого процесса, объем остаточной опухоли. Оценка непосредственных результатов лечения основывалась на изучении общего самочувствия пациенток в каждой группе, переносимости проводимого лечения, уменьшении размеров первичного очага и метастазов, исчезновении плеврита и асцита, снижении показателей опухолевого маркера СА-125.

Отдаленные результаты лечения по группам установлены на основании длительности безрецидивного периода и одногодичной выживаемости.

Возраст больных варьировал от 36 до 69 лет. Средний возраст пациенток в основной группе составил  $53,1 \pm 1,3$ , в группе контроля —  $54,3 \pm 1,2$  года. Сравнимые группы были репрезентативны по возрастному критерию. Различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Распределение пациенток по возрасту представлено на рис. 1.

Распределение больных по стадиям согласно классификации TNM в основной группе было следующим: T3NXM0 — 20 (86,9%) пациенток, T3NXM1 — 3 (13,1%). В контрольной группе стадия T3NXM0 отмечена у 25 (83,3%), T3NXM1 — у 5 (16,7%) больных. Различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). В обеих группах преобладали пациентки с III стадией заболевания. Значение M1 обусловлено положительными цитологическими находками,

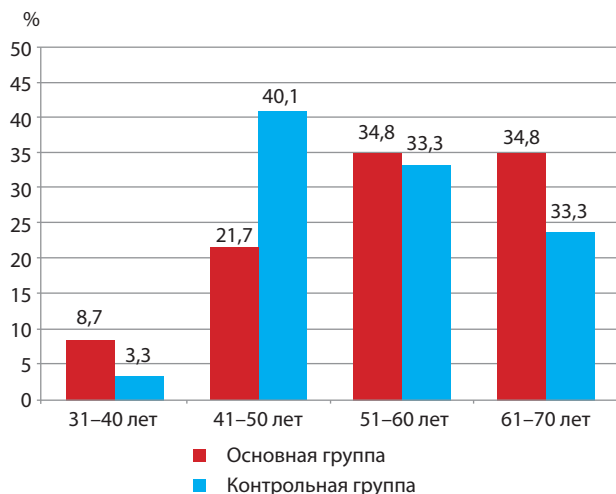


Рис. 1. Распределение больных по возрасту

полученными при выполнении пункции плевральной полости (клетки аденокарциномы) при односторонних или двусторонних экссудативных плевритах, либо обнаруженными при проведении УЗИ, КТ/МРТ (магнитно-резонансная томография) метастазами в печени. Распределение больных по стадиям отражено на рис. 2.

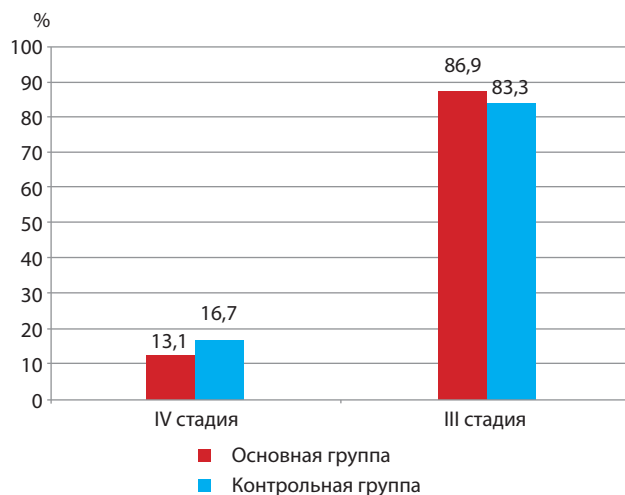


Рис. 2. Распределение больных по стадиям

По гистологической структуре опухоли распределение пациенток в основной группе было следующим: серозная аденокарцинома — 20 (87%) больных, муцинозная аденокарцинома — 2 (8,7%), железисто-солидный рак — 1 (4,3%). В контрольной группе эти показатели составили 27 (90%), 2 (6,67%) и 1 (3,33%) соответственно. В обеих группах преобладали пациентки с серозной аденокарциномой. Различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Распределение больных по гистологическому варианту опухоли представлено на рис. 3.

При распределении пациенток по степеням дифференцировки опухоли в основной и контрольной

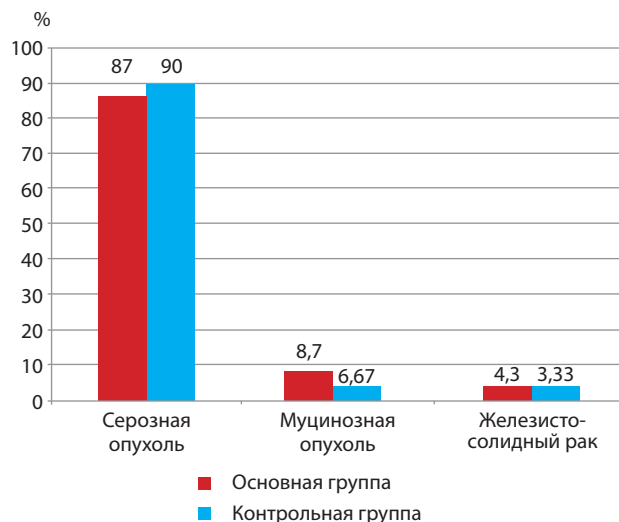


Рис. 3. Распределение больных по гистологической структуре опухоли

группах выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе преобладали больные с низкодифференцированными вариантами опухоли — 17 (74%), умеренная дифференцировка отмечена у 5 (21,5%) и высокодифференцированный вариант опухоли — у 1 (4,3%) пациентки. В контрольной группе большинство больных — 15 (50%) — имели умеренную, 9 (30%) — низкую и 6 (20%) высокую степень дифференцировки опухоли. Распределение пациенток основной и контрольной групп по степени дифференцировки опухоли отражено на рис. 4.

Таким образом, в основной группе преобладали больные с низкодифференцированными, наиболее агрессивными опухолями и плохим прогнозом заболевания.

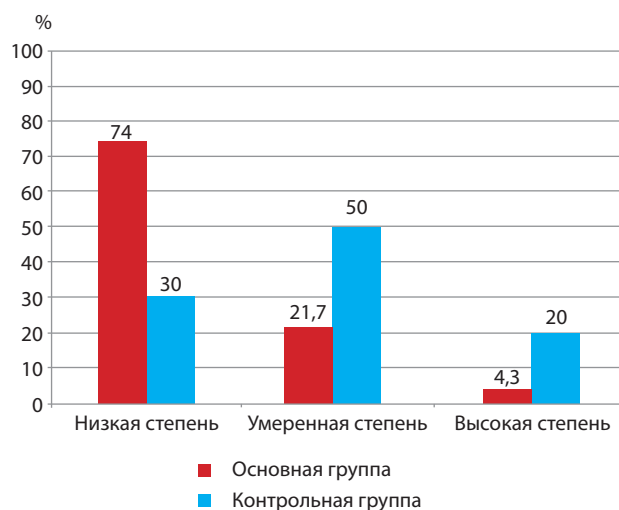


Рис. 4. Распределение больных по степени дифференцировки опухоли

### Результаты и обсуждение

В ходе проведения сравнительного анализа уровня опухолевого маркера СА-125 до хирургического лечения получены следующие данные. Уровень СА-125 до лечения в основной группе был повышен у 19 из 20 больных, у 3 пациенток данные отсутствовали. В среднем уровень СА-125 достигал  $523,3 \pm 18,7$  (минимальное значение — 14, максимальное — 2335) Ед/мл. После проведения 2 циклов НАПХТ уровень маркера снизился в 2 раза и стал составлять  $236,4 \pm 14,8$  (минимальное значение — 0, максимальное — 1370) Ед/мл. В группе контроля до начала лечения у 23 пациенток уровень опухолевого маркера СА-125 был повышенным, у 7 — данные отсутствовали. Среднее значение СА-125 составило  $527,5 \pm 25,5$  (минимальное — 121, максимальное — 2550) Ед/мл. После проведения 2 циклов НАПХТ средний показатель СА-125 был равен  $415,3 \pm 13,7$  (минимальное значение — 286, максимальное — 1970) Ед/мл. Различия с основной группой статистически высокозначимы ( $p < 0,01$ ).

В основной группе после проведения 2 циклов НАПХТ 8 (34,8%) пациенткам было выполнено оперативное лечение в объеме экстирпации матки с придатками и резекции сальника, дополненное у 1 больной аппендэктомией и резекцией метастатически измененного участка брыжейки сигмовидной кишки. Объем остаточной опухоли у 6 (26,1%) пациенток составил  $< 2$  см, у 2 (8,7%) —  $> 2$  см. В контрольной группе операция была проведена 6 (20%) больным, получившим 2 цикла НАПХТ. Из них в 3 случаях выполнены экстирпация матки с придатками и резекция сальника, в 1 — в сочетании с аппендэктомией из-за вхождения аппендикса в опухолевый конгломерат. Двум больным удалось провести только двустороннюю аднексэктомию и резекцию сальника, 1 пациентке была выполнена пробная лапаротомия. Объем остаточной опухоли у 2 (6,7%) больных составил  $< 2$  см, у 4 (13,3%) —  $> 2$  см.

Таким образом, в основной группе после 2 циклов НАПХТ хирургическое лечение удалось провести каждой третьей, а в контрольной — лишь каждой пятой пациентке. Кроме того, в основной группе 6 (26,1%) больным удалось выполнить оперативное вмешательство с оптимальной циторедукцией (объем остаточной опухоли  $< 2$  см) по сравнению с контрольной группой, где оперативное вмешательство удалось осуществить только у 2 (6,7%) пациенток с объемом остаточной опухоли  $< 2$  см.

У больных, не получавших хирургическое лечение после 2 циклов НАПХТ, продолжительность терапии была увеличена до 4 циклов. После этого средний показатель СА-125 у пациенток основной группы составил  $28,3 \pm 3,7$  (минимальное значение — 0, максимальное —  $41,7 \pm 6,3$ ) Ед/мл, а в груп-

пе контроля —  $35,7 \pm 5,3$  (минимальное значение — 0, максимальное —  $57,1 \pm 6,9$ ) Ед/мл. Различия в сравниваемых группах были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

После 4 циклов НАПХТ 14 (60,9%) больным основной группы было выполнено оперативное вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками и резекции сальника: 8 (34,5%) — с оптимальной (объем остаточной опухоли  $< 2$  см) и 6 (26,1%) — с неоптимальной (объем остаточной опухоли  $> 2$  см) циторедукцией. В контрольной группе хирургическое лечение проведено 18 (60%) пациенткам: 15 — экстирпация матки с придатками, резекция сальника, 2 — экстирпация матки с придатками, биопсия сальника и 1 больной — двусторонняя аднексэктомия, резекция сальника. Оперативное вмешательство с оптимальной циторедукцией выполнено 7 (23,3%), с неоптимальной — 11 (36,7%) больным.

В основной группе в 1 (4,3%) случае оперативное лечение было назначено после проведения 6 циклов НАПХТ и включало экстирпацию матки с придатками и резекцию сальника. Визуально остаточная опухоль не определялась. Уровень СА-125 у этой больной перед операцией составлял 16,8 Ед/мл. В контрольной группе 6 (20%) пациенткам после 6 циклов НАПХТ было выполнено оперативное вмешательство в неполном объеме: в 3 случаях — экстирпация матки с придатками, в 2 — двусторонняя аднексэктомия, резекция сальника и в 1 — только резекция сальника. Объем остаточной опухоли у всех пациенток составлял  $> 2$  см.

В целом после получения больными 2–6 курсов НАПХТ оперативное лечение с оптимальной циторедукцией удалось провести 15 ( $65,2 \pm 10,1\%$ ) пациенткам основной и 9 ( $30 \pm 7,7\%$ ) — контрольной группы, пробных операций в основной группе не было. Различия статистически высокозначимы ( $p < 0,01$ ).

Необходимо отметить, что токсические реакции при проведении НАПХТ в обеих группах статистически не различались. Промисан хорошо переносился всеми больными, на фоне его приема отмечено побочное действие в виде изжоги, возникшей вследствие повышения препаратом секреции желудочного сока. Так, появление изжоги было зафиксировано у 30% пациенток основной группы и 7% — контрольной.

Продолжительность жизни пациенток, частота возникновения рецидивов заболевания и смертность являются основными показателями эффективности проведенного лечения у онкологических больных.

У пациенток с распространенными опухолями яичников (III–IV стадии) в подавляющем большин-



стве случаев не удастся удалить весь объем опухоли, и процесс приобретает хроническое персистирующее течение. У таких больных трудно достичь полного излечения. При лечении достигается стойкая ремиссия. Наблюдаемое повышение уровней СА-125 при прогрессировании заболевания свидетельствует о необходимости осуществления мониторинга всех пациенток, находящихся в состоянии ремиссии. Более того, даже если при первичном обследовании у нелеченных больных показатели СА-125 не превышали нормы, то в процессе ремиссии необходим анализ на содержание маркеров в крови в связи с возможным вторичным повышением содержания маркеров при рецидиве. Это еще раз подтверждает потенциальные способности клеток РЯ к изменениям, которые проявляются морфологически и на биохимическом уровне [5].

Говорить о рецидиве заболевания при лечении больных с распространенными формами РЯ довольно сложно. Термин «рецидив заболевания» переводится с латинского языка как возврат болезни. Однако после хирургического лечения в основной группе только среди больных с неоптимальной циторедукцией было зафиксировано 34,8% случаев, а в группе контроля этот показатель достигал 70%. Следовательно, говорить об излечении при наличии остаточной опухоли неправомерно, а значит, термин «рецидив заболевания» в данной ситуации надо воспринимать условно. Прогрессирование опухолевого процесса оценивали по данным УЗИ, КТ, МРТ в сочетании с повышением уровня опухолевого маркера СА-125.

Клиническими проявлениями прогрессирования заболевания были местные рецидивы в малом тазу, метастазы в забрюшинные лимфатические узлы, отдаленные метастазы в легкие, печень (рис. 5). В большинстве случаев это были рецидивы в малом тазу — у 21,7% пациенток основной группы и 30% — контрольной. Метастазами в забрюшинные лимфатические узлы рецидив проявился у 8,7% больных основной и 10% — контрольной группы. Отдаленные метастазы в печень и легкие у пациенток основной группы встречались несколько чаще по сравнению с таковыми в контрольной группе: у 8,7 (метастазы в печень) и 4,3 (метастазы в легкие) и 6,7 и 3,3% больных соответственно.

Установлено, что у пациенток с местным рецидивом в обеих группах длительность безрецидивного периода была меньше, чем у больных с отдаленными метастазами. Более длительный ( $\geq 9$  мес) безрецидивный период отмечали при метастазировании в забрюшинные лимфатические узлы.

В большинстве индустриальных стран мира РЯ имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей, что связано

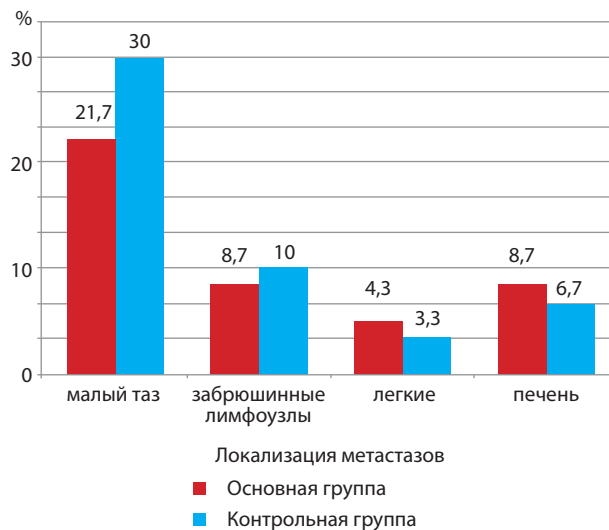


Рис. 5. Клинические проявления рецидива в основной и контрольной группах

с поздней диагностикой заболевания. Летальность больных РЯ на первом году жизни после установления диагноза составляет 35%. По сводным данным популяционных раковых регистров стран Европы, одногодичная выживаемость больных РЯ составляет 63% [4].

По причине того, что основная группа пациенток набиралась с 2009 г., мы смогли оценить только одногодичную выживаемость больных в основной и контрольной группах. Результаты представлены на рис. 6, 7.

Одногодичная выживаемость больных с распространенными формами РЯ в основной группе составила  $78,9 \pm 2,3\%$ , контрольной —  $65,2 \pm 3,1\%$  ( $p=0,408$ ). Таким образом, наблюдается отчетливая тенденция к увеличению выживаемости у пациенток, у которых на протяжении комплексной терапии в схему лечения был включен препарат промисан.

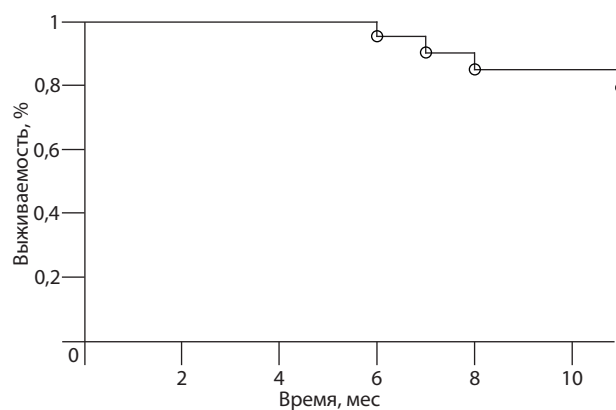


Рис. 6. Одногодичная выживаемость больных основной группы (кривая Каплана—Майера)

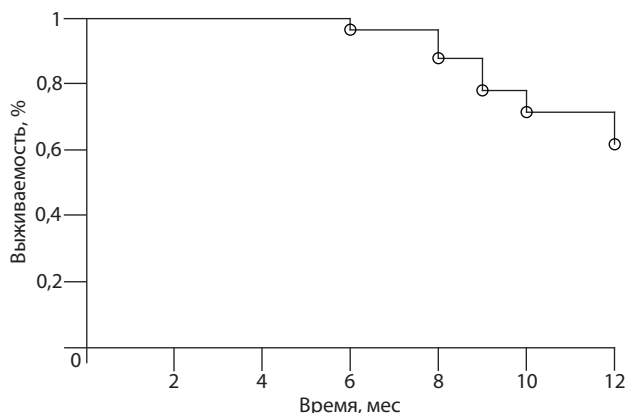


Рис. 7. Одногодичная выживаемость больных контрольной группы (кривая Каплана–Майера)

### Выводы

1. Промисан хорошо переносится всеми больными и не приводит к увеличению частоты возникновения и тяжести побочных реакций и осложнений

комплексного лечения у пациенток с распространенными формами РЯ.

2. После проведения 2–6 курсов НАПХТ оперативное вмешательство с оптимальной циторедукцией опухоли удалось выполнить у 15 ( $65,2 \pm 10,1\%$ ) больных основной группы (с промисаном) и лишь у 9 ( $30 \pm 7,7\%$ ) пациенток — контрольной (без промисана), пробных операций в основной группе не было ( $p < 0,01$ ).

3. Клиническими проявлениями прогрессирования заболевания в большинстве случаев являлось развитие рецидивов в малом тазу (у 21,7% больных основной и у 30% — контрольной группы), появление метастазов в забрюшинные лимфатические узлы (8,7 и 10%), печень (4,3 и 3,3) и легкие (8,7 и 6,7% соответственно).

4. Одногодичная выживаемость больных, получавших промисан, была на 13,7% больше, чем таковая у пациенток, которым данный препарат не назначали — 78,9 и 65,2% соответственно ( $p = 0,408$ ).

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011.
2. Урманчеева А.Ф. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. В кн.: Практическая онкогинекология: избранные лекции. Под ред. А.Ф. Урманчеевой, Е.А. Ульрих. СПб., 2008; с. 320–31.
3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Молодая гвардия, 2009.
4. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина, 2005.
5. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Таргетная терапия при раке яичников. *Практ онкол* 2010;11(3).
6. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Общие принципы профилактики метастатической болезни и сенсбилизации опухолей. М.: Димитрейд График Групп, 2007.
7. Köbel M., Kalløger S.E., Boyd N. et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLOS Med* 2008;5(12):232. [www.plosmedicine.org](http://www.plosmedicine.org)
8. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. Монография. М., 2005.
9. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. Монография. М.: Димитрейд График Групп, 2007.
10. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Лятыгина, В.В. Кузнецова. М.: МИА, 2007.
11. Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний: краткое руководство. М., 2004.
12. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2011.
13. Gilks C.B., Ionescu D., Kalløger S.E. et al. Tumor cell type can reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Human Pathol* 2008;39:1239–51.
14. Bristow R.E., Eisenhauer E.L., Santillan A., Chi D.S. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 2007;(104):480–90.
15. Wakabayashi M.T., Lin P.S., Hakim A.A. The role of cytoreductive/debulking surgery in ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(8):803–11.

## Брахитерапия с высокой мощностью дозы в лечении рака шейки матки

Д.А. Алиев, И.Г. Исаев, К.С. Акперов, Э.Г. Гулиев  
Национальный центр онкологии, Баку, Республика Азербайджан

Контакты: Кямал Сабир оглы Акперов [kamal.akbarov@nco.az](mailto:kamal.akbarov@nco.az)

При анализе результатов обследования и лечения 246 больных раком шейки матки (РШМ) IIA-IIIВ стадий, получивших конкурентную химиолучевую терапию (ХЛТ) в отделении лучевой терапии Национального центра онкологии Республики Азербайджан (Баку), установлено, что ХЛТ с использованием 2 фракций брахитерапии с высокой мощностью дозы (по 9 Гр) и конкурентной химиотерапией цисплатином является эффективным, достаточно безопасным и экономически выгодным методом лечения местно-распространенного РШМ. Метод характеризуется приемлемой токсичностью и может применяться в рутинной клинической практике.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, брахитерапия, химиолучевая терапия, цисплатин

### High-dose rate brachytherapy in the treatment of cancer of the cervix uteri

D.A. Aliyev, I.G. Isayev, K.S. Akperov, E.G. Guliyev  
National Oncology Center, Baku, Republic of Azerbaijan

Analysis of the results of examining and treating 246 patients with Stages IIA-IIIВ cancer of the cervix uteri (CCU), receiving specific chemoradiotherapy (CRT) at the Department of Radiotherapy, National Oncology Center (Baku), has ascertained that CRT using two high-dose (9 Gy) rate brachytherapy fractions and competitive cisplatin chemotherapy is an effective, reasonably safe, and economically sound treatment method for locally advanced CCU. The method shows acceptable toxicity and may be used in routine clinical practice.

**Key words:** cancer of the cervix uteri, brachytherapy, chemoradiotherapy, cisplatin

#### Введение

Как известно, лучевая терапия (ЛТ) имеет большое значение в лечении рака шейки матки (РШМ), и на сегодняшний день сочетание дистанционной ЛТ (ДЛТ) и внутрисполостной брахитерапии, безусловно, является общепризнанным методом лечения РШМ. Эффективность ЛТ повышается благодаря именно брахитерапии, которая позволяет подвести более высокие дозы ионизирующего излучения непосредственно к опухоли с минимизацией при этом воздействия на окружающие здоровые органы и ткани.

Внутрисполостная брахитерапия с использованием источников высокой мощности дозы (HDRBt) находит все большее применение благодаря таким преимуществам, как короткое время лечения, ригидная фиксация, отсутствие необходимости в госпитализации больных, а также обеспечение большей комфортабельности для пациенток. Несмотря на то что на сегодняшний день известно и используется на практике большое число различных режимов брахитерапии, выбор оптимального режима все еще остается предметом дискуссий [1–4].

Режим фракционирования и выбор суммарных доз являются решающими факторами в уменьшении частоты развития осложнений и при этом не ухудшают результаты лечения. Американским обществом брахитерапии было опубликовано руководство по проведению HDRBt РШМ. Согласно этим рекомендациям доза за фракцию должна быть < 7,5 Гр, а число фракций — от 4 до 8, в зависимости от разовой дозы [5]. Однако результаты работ F.D. Patel et al. [6] и M. Sood et al. [7] показали, что использование фракций по 9 Гр не приводило к увеличению частоты возникновения лучевых реакций и осложнений по сравнению с фракционированием  $\leq 7,5$  Гр.

В отделении ЛТ Национального центра онкологии Республики Азербайджан нами было проведено исследование, посвященное применению двухфракционного режима HDRBt по 9 Гр, результаты которого оказались сравнимы с данными, опубликованными в литературе.

#### Материалы и методы

Основой для выполнения настоящего исследования послужили результаты обследования и лечения

246 больных РШМ ПА–ПВ стадий, находившихся на лечении в клинике Национального центра онкологии Министерства здравоохранения Республики Азербайджан в период с 2006 по 2010 г. Возраст пациенток варьировал от 31 до 76 лет. Большинству (54,1%) больных было 40–60 лет.

Исследование было проведено в следующем объеме. У пациенток измеряли рост, массу тела, площадь поверхности тела. После клинического осмотра больные подвергались всестороннему лабораторно-инструментальному обследованию, которое включало изучение показателей периферической крови (общий и биохимический анализы), рентгенологическое исследование органов грудной полости, ректовагинальное и бимануальное влагалищные исследования, кольпоскопию в сочетании с биопсией, морфологическое исследование биоптатов, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и брюшной полости, магнитно-резонансную (МРТ) и компьютерную (КТ) томографию малого таза и парааортальных лимфатических узлов (ЛУ). По показаниям пациенткам выполняли цисто- и ректоскопию, проводили КТ органов грудной клетки, МРТ головного мозга, радиоизотопное исследование скелета и функции почек, эхокардиографию (ЭхоКГ) и др. Следует отметить, что все больные до начала лечения имели относительно нормальные показатели периферической крови, функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы.

В клиническое исследование были включены пациентки, соответствующие следующим критериям: возраст  $\geq 18$  лет, морфологически верифицированный диагноз РШМ, ПА–ПВ стадии РШМ, общее состояние по шкале ВОЗ/ECOG 0–2, по шкале Карновского  $\geq 50$  баллов, удовлетворительные показатели периферической крови — гемоглобин  $\geq 100$  г/л (с/без переливания крови), лейкоциты  $\geq 4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы  $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $\geq 130 \times 10^9$ /л, креатинин  $\leq 120$  ммоль/л.

Субъективный статус (общее состояние больных), оцененный до начала лечения по 5-степенной системе оценки ВОЗ, составил у 136 (55%) пациенток 0, у 64 (26%) — 1 и у 46 (19%) — 2 балла.

С учетом результатов описанного выше комплексного обследования все случаи были стадированы согласно классификации FIGO. Распределение больных по стадиям РШМ было следующим: ПА стадия — 44 (17,9%) пациентки, ПВ — 115 (46,8%), IIIA — 13 (5,3%) и IIIB — 74 (30%). Абсолютное большинство (76,8%) больных на момент обращения имели РШМ ПВ и IIIB стадий.

При морфологическом исследовании было выявлено 213 (86,6%) случаев плоскоклеточного рака, 21 (8,5%) — аденокарцином и 12 (4,8%) — анапла-

стического рака. Таким образом, в анализируемом материале преобладал плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Более детальная характеристика клинического материала представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика клинического материала

Показатель	Группа		
	1-я (n=72)	2-я (n=76)	3-я (n=98)
Средний возраст, годы	52,4	50,6	55,8
Плоскоклеточный РШМ	61 (84,7)	68 (89,5)	84 (85,7)
Стадия FIGO:			
ПА	14 (19,4)	14 (18,2)	16 (16,3)
ПВ	37 (51,4)	36 (47,4)	42 (42,9)
IIIA	5 (6,9)	4 (5,3)	4 (4,9)
IIIB	16 (22,3)	22 (29,1)	36 (35,9)
Размер опухоли, см:			
< 5	28 (38,9)	35 (46,1)	41 (41,8)
$\geq 5$	44 (61,1)	41 (53,9)	57 (58,2)
Схема лечения:			
ХЛТ, HDRBt, Гр	2 × 9	4 × 7,5	—
СЛТ, HDRBt, Гр	—	—	4 × 7,5

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент). ХЛТ — химио-ЛТ, СЛТ — сочетанная ЛТ.

В зависимости от тактики лечения пациентки были разделены на 3 группы:

1-я — СЛТ с модифицированным режимом брахитерапии (2 × 9 Гр) и конкурентная химиотерапия (ХТ);

2-я — СЛТ в классическом режиме (4 × 7,5 Гр) и конкурентная ХТ;

3-я (контрольная) — только СЛТ в классическом режиме.

Распределение больных по 1-й и 2-й группам осуществляли методом рандомизации (четная цифра дня рождения — 1-я группа, нечетная — 2-я группа).

Лечение пациенток состояло из ДЛТ, HDRBt, ХТ цисплатином и поддерживающей терапии.

Режим ДЛТ был одинаковым во всех группах. При планировании и проведении ДЛТ мы руководствовались рекомендациями соответствующих международных организаций, и в первую очередь докладами № 50 (1993) и 62 (1999) Международной комиссии по радиологическим единицам и измерениям (International Commission on Radiation Units and Measurements — ICRU Reports 50, 62). В соответствии с этими докладами для достижения наибольшего терапевтического эффекта и уменьшения риска повреждения окружающих опухоль нормальных тканей при осуществлении дистанционной

фотонной терапии желательнее использовать многопольное облучение, при этом гомогенность дозы должна быть в пределах +7 и -5% назначенной. С помощью КТ-симуляции определяли объемы мишеней — макроскопический (GTV — gross tumor volume), клинический (CTV — clinical target volume) и планируемый (PTV — planning target volume). В зону облучения были включены тело и шейка матки (опухоль), область субклинического распространения и регионарные ЛУ — наружные и общие подвздошные, парацервикальные, параметральные, подчревные (внутренние подвздошные, obturatorные), прекрестцовые и боковые сакральные.

Разовая очаговая доза (РОД) на PTV составляла 2 Гр 1 раз в день 5 раз в неделю до достижения суммарной очаговой дозы (СОД) 46–50 Гр.

Больным 1-й группы с первого же дня ДЛТ (по понедельникам) назначали конкурентную ХТ. Использовали внутривенные инфузии цисплатина в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 5 нед (всего 5 инфузий). С целью уменьшения нефротоксичности препарата осуществляли гипергидратацию (1,5 л внутривенно).

Начиная с 5-й недели, когда доза, подведенная с помощью дистанционной гормональной терапии (ДГТ), составляла не менее 46 Гр, добавляли внутривенную брахитерапию, которую проводили в РОД 9 Гр 1 раз в неделю до СОД 18 Гр на аппарате GammaMedPlus с источником <sup>192</sup>Ig в режиме высокой мощности дозы (HDR). Основанием для начала брахитерапии в последнюю неделю лечения послужило то, что к этому времени можно добиться максимального уменьшения объема опухоли и тем самым обеспечить возможность подведения высоких доз к большей ее массе. Брахитерапию проводили с помощью аппликатора типа ring-tandem. Дозы нормировались по манчестерской методике на точки А (точка, находящаяся на расстоянии 2 см латеральнее и 2 см краниальнее боковой поверхности кольца аппликатора и анатомически соответствующая месту пересечения маточной артерии и мочеочника) и В (расположенная на 3 см латеральнее точки А и соответствующая боковым отделам таза). Также рассчитывали дозы, попадающие на смежные органы риска — мочевой пузырь и прямую кишку. Для этого в мочевой пузырь вводили катетер Фолея, баллончик которого был наполнен контрастным веществом, а в прямую кишку — ректальный маркер. С помощью мобильной цифровой рентген-установки выполняли переднезадний и боковой снимки, на которых отчетливо были визуализированы баллончик катетера Фолея, сам аппликатор (метростат и кольпостат) и ректальный маркер. Определяли дозу в ближайшей к кольпостату точке на поверхности баллончика, которую

и принимали за максимальную, попадающую на мочевой пузырь. Эта доза не должна превышать 80% дозы в точке А. Так же рассчитывали дозу в точке на ректальном маркере, ближайшей к аппликатору. Эта доза не должна превышать 70% дозы в точке А. Дополнительно осуществляли нормирование дозы в точке, расположенной на расстоянии 5 мм от задней поверхности кольца аппликатора, которая также составляла не более 70% дозы в точке А.

Во 2-й группе схемы ДЛТ и ХТ были идентичны таковым в 1-й группе. Отличался лишь режим HDRBt, которую также проводили по описанной выше методике, но с РОД 7,5 Гр на точку А и СОД 30 Гр (4 аппликации 1 раз в неделю, начиная с 20 Гр ДЛТ).

В 3-й (контрольной) группе ДЛТ была та же, что и в 1-й и 2-й группах, HDRBt — идентична таковой во 2-й группе (РОД 7,5 Гр на точку А, СОД 30 Гр, 4 аппликации 1 раз в неделю, начиная с 20 Гр ДЛТ). В отличие от 1-й и 2-й групп в 3-й группе конкурентную ХТ не проводили.

Поддерживающая терапия в группах не отличалась и включала инфузионную и стероидную терапию, препараты железа, поливитамины, биостимуляторы, локальную терапию (прямая кишка, мочевой пузырь).

В процессе лечения всем больным еженедельно выполняли общий и биохимический анализы крови.

Для радиобиологических расчетов нами были использованы показатели BED (биологически эффективная доза) и EQD2 (эквивалентная доза, подведенная в режиме стандартного фракционирования, т.е. по 2 Гр в день 5 дней в неделю) [3]:

$$BED = D(1 + d/\alpha/\beta);$$

$$EQD2 = D(\alpha/\beta + d)/(\alpha/\beta + 2),$$

где D — СОД, d — РОД.

Эти показатели были рассчитаны нами как для ДЛТ, так и для брахитерапии с учетом тканевой специфичности (опухоль, здоровая ткань). Значение  $\alpha/\beta$  для опухоли и рано реагирующих тканей принимается за 10 Гр, а для поздно реагирующих — за 3 Гр.

Согласно полученным данным СОД брахитерапии в 1-й группе составила 30 (4 × 7,5), а во 2-й — 18 (2 × 9) Гр, что значительно меньше, при этом СОД ДГТ была одинаковой — 46–50 Гр. Однако с учетом радиобиологических аспектов и при использовании указанных формул можно рассчитать тотальные СОД (ДЛТ + HDRBt), которые для опухоли (BED<sub>10</sub>) составили 107,7 и 89,4 Гр соответственно. EQD2 достигали 89,7 и 75 Гр соответственно, что находится в пределах СОД, рекомендуемых для

СЛТ РШМ (75–85 Гр). Таким образом, несмотря на то что во многих руководствах по брахитерапии не рекомендовано применение таких высоких РОД, как 9 Гр, важным параметром эффективности лечения является BED или EQD2, а не просто доза за фракцию.

Для оценки терапевтической эффективности и побочных явлений проведенного лечения нами были использованы следующие критерии: непосредственные результаты, показатели безрецидивной (БРВ) и общей (ОВ) выживаемости, токсические проявления лечения и качество жизни пациенток.

Непосредственные результаты лечения оценивали по критериям RECIST [8]. Изучение токсических проявлений лечения проводили в соответствии с критериями Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) и Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0-CTCAE V3.0), опубликованными в августе 2006 г. [9]. Для оценки качества жизни больных мы использовали вопросник EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) [10].

Полученные нами данные были обработаны традиционным параметрическим методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента с поправкой по Бонферрони. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости). Анализ выживаемости проводили по методу Каплана–Майера. Для сравнения параметров выживаемости между группами использовали log-rank-тест. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы SPSS 15.0.

У всех 246 пациенток успешно завершён запланированный курс ЛТ. Из 148 больных, подвергнутых ХЛТ (1-я и 2-я группы), 125 (84,5%) пациенток

получили все 5 инфузий цисплатина, 16 (10,8%) — 4 инфузии в связи с развитием в период лечения нейтропении III ( $n=9$ ) и IV ( $n=3$ ) степени и почечной недостаточности ( $n=4$ ). У 7 (4,7%) больных ограничили проведение лишь 3 инфузий цисплатина, причиной чего в 1 случае послужило обострение бронхиальной астмы, в 2 — развитие нейтропении IV степени и в 4 — возникновение сердечной недостаточности.

В табл. 2 приведены данные о степени и частоте опухолевого ответа в зависимости от метода лечения РШМ.

Как видно из табл. 2, при проведении конкурентной ХТ (1-я и 2-я группы) были получены статистически достоверно лучшие непосредственные результаты по сравнению с таковыми в 3-й группе. При этом каких-либо существенных различий в результатах лечения между 1-й и 2-й группами не выявлено.

Одним из основных показателей эффективности того или иного метода лечения является анализ показателей выживаемости. С целью оценки ближайших результатов были использованы 3-летний прогноз кумулятивной выживаемости и БРВ, полученные по методу Каплана–Майера.

На рис. 1 представлены кривые актуарной 3-летней ОВ в группах больных.

При сравнении кривых выживаемости установлены достоверные различия между 1-й и 3-й ( $p=0,035$ ) и между 2-й и 3-й ( $p=0,014$ ) группами. В то же время при сравнении показателей 1-й и 2-й групп значимых различий не обнаружено ( $p=0,772$ ). Таким образом, анализ показателей ОВ показал, что результаты лечения больных местно-распространённым РШМ в 1-й и 2-й группах (пациентки, получившие конкурентную ХЛТ) значительно превосходят результаты, полученные в 3-й группе (группа СЛТ). При этом значения ОВ в 1-й и 2-й группах практически не различаются.

Таблица 2. Сравнительная оценка частоты опухолевого ответа в исследуемых группах

Группа	Частота опухолевого ответа (%)			
	полная регрессия	частичная регрессия	стабилизация	прогрессирование
1-я ( $n=72$ )	57 (79,2 ± 4,8)*	12 (16,6 ± 4,4)*	2 (2,8 ± 1,9)	1 (1,4 ± 1,4)
2-я ( $n=76$ )	63 (82,9 ± 4,3)*	10 (13,2 ± 3,9)*	3 (3,9 ± 2,2)	0
3-я ( $n=98$ )	55 (56,1 ± 5)*	29 (29,6 ± 4,6)*	10 (10,2 ± 3,1)	4 (4,1 ± 2)
Всего ( $n=246$ )	175 (71,1 ± 2,9)	51 (20,7 ± 2,6)	15 (6,1 ± 1,5)	5 (2,1 ± 0,9)

\*Различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

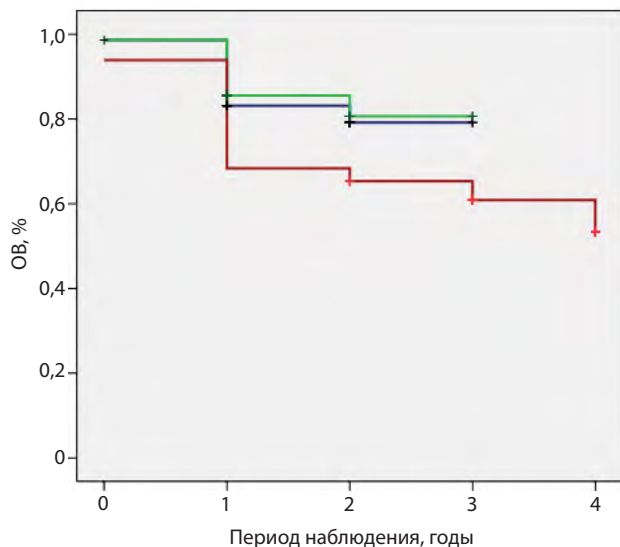


Рис. 1. Трехлетняя кумулятивная выживаемость больных в зависимости от метода лечения

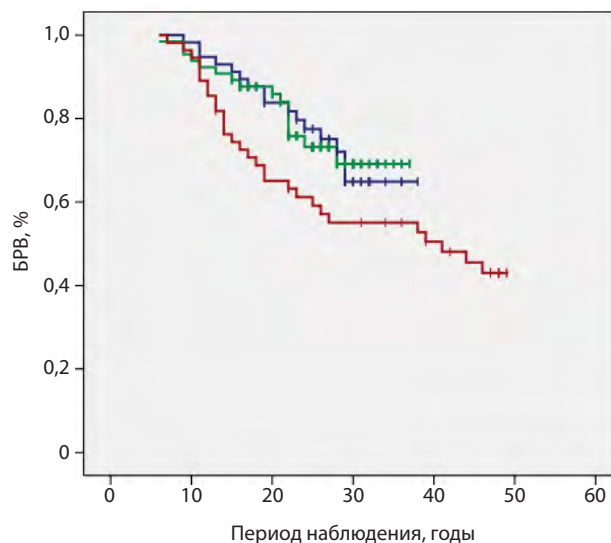


Рис. 2. БРВ больных местно-распространенным РШМ в зависимости от метода лечения

В табл. 3 приведены значения годовой ОВ в зависимости от метода лечения.

Нами были также проведены анализ и сравнение БРВ среди больных с полной регрессией опухоли.

Полной ремиссии удалось достичь у 175 (71,1 ± 2,9%) пациенток. В 65 (37,1 ± 3,7%) случаях зарегистрирован рецидив заболевания. Из них в 37 (59,6%) наблюдениях выявлен локорегиональный рецидив, в 13 (20,9%) — только отдаленные метастазы, в 15 (24,3%) — сочетанные рецидивы (локо-региональный рецидив и отдаленные метастазы). Наиболее часто метастазы были локализованы в забрюшинных ЛУ ( $n=13$ ), костях ( $n=10$ ) и легких ( $n=7$ ).

При анализе показателей БРВ в зависимости от метода лечения было установлено следующее: 1-, 2- и 3-летняя выживаемость в 1-й группе составили 94,3, 77,5 и 69,1, во 2-й — 92,6, 73,2 и 65,8, в 3-й — 89,1, 61,4 и 54,9% соответственно (рис. 2).

Таким образом, сравнительный анализ показателей ОВ и БРВ продемонстрировал, что эффек-

тивность лечения больных РШМ ПА–ПШВ стадий увеличивается при одновременном применении цисплатина в качестве радиомодифицирующего агента по сравнению с таковой при использовании только СЛТ. При этом различий между группами ХЛТ не выявлено.

Для выбора оптимального метода лечения нами был проведен сравнительный анализ ранней и поздней токсичности в 3 группах больных. При этом оценивали как местные, так и общие реакции и осложнения с учетом наличия конкурентной ХТ (цисплатин) в схемах лечения 2 групп пациенток. Наиболее часто встречающейся ранней реакцией оказалась гематологическая токсичность. С целью оценки гематологической токсичности нами были изучены содержание в крови гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов до начала лечения, а также максимально низкие показатели в период лечения. В табл. 4 отражена частота встречаемости анемии, лейкопении и тромбопении II–III степени (СТС/RTOG) в зависимости от метода лечения.

Согласно полученным результатам гематологическая токсичность была достоверно более выражена ( $p < 0,05$ ) в группах больных, получавших ХЛТ, чем среди пациенток, которым проводили СЛТ. Однако значительных различий между 2 группами ХЛТ не зарегистрировано.

Данные о местных реакциях, возникающих со стороны смежных органов малого таза — прямой кишки и мочевого пузыря, представлены в табл. 5.

При сравнительном анализе острых лучевых реакций достоверно была выявлена более выраженная гематологическая токсичность в группах ХЛТ. При этом явления местных лучевых реакций практически не отличались между группами, хотя часто-

Таблица 3. Ближайшие результаты лечения больных местно-распространенным РШМ, %

Группа	Год наблюдения		
	1-й	2-й	3-й
1-я ( $n=72$ )	97,2 ± 1,9	82,7 ± 4,5	78,9 ± 4,8
2-я ( $n=76$ )	97,2 ± 1,9	85,4 ± 4,1	81,8 ± 4,4
3-я ( $n=98$ )	91,8 ± 2,8	68,5 ± 4,7	65,3 ± 4,8

**Таблица 4.** Острая гематологическая токсичность в зависимости от метода лечения

Группа	Частота встречаемости (%)		
	анемия	лейкопения	тромбопения
1-я	42 (58,3)	53 (73,6)	13 (18,1)
2-я	46 (60,5)	60 (79)	10 (13,2)
3-я	22 (22,5)	13 (13,2)	4 (4,1)

та развития и степень тяжести ректитов были несколько выше в группах ХЛТ по сравнению с этими показателями в группе СЛТ (различия статистически недостоверны).

С целью оценки поздней токсичности лечения были изучены лучевые осложнения со стороны слизистой влагалища, прямой кишки и мочевого пузыря, сроки возникновения которых во всех группах мало отличались и составили в среднем 1,5 (0,75–2,5) года.

Явления позднего ректита I степени (легкая диарея, спазмы, выделения слизи и крови в малом объеме) наблюдались в 1-й группе в 5 (6,9%), во 2-й — в 6 (7,9%), а в 3-й — в 9 (9,2%) случаях. Случаев развития ректитов более высокой степени тяжести не зафиксировано. Лечение состояло из соблюдения диеты, применения спазмолитиков, эубиотиков, витаминов, стимуляторов репарации, обволакивающих средств.

Поздний лучевой цистит I степени диагностирован у 4 (5,5%) пациенток 1-й группы, 4 (5,3%) — 2-й и 7 (7,1%) — 3-й. Наиболее часто встречающимися симптомами заболевания были легкое учащение диуреза, жжение, микрогематурия, при цистоскопии — атрофия эпителия, единичные телеангиэктазии. Во всех случаях цистит был купирован с помощью уросептиков и стимуляторов репарации, при этом необходимости во внутривезикулярном введении препаратов не возникало.

Таким образом, при проведении сравнительного анализа поздних лучевых повреждений каких-

либо существенных различий между группами ХЛТ и СЛТ не обнаружено.

В результате мы пришли к выводу, что согласно полученным данным (частота опухолевого ответа, показатели ОВ и БРВ) конкурентная ХЛТ обеспечивает более высокую эффективность лечения больных местно-распространенным РШМ по сравнению с СЛТ. При этом в ходе изучения лучевых реакций и осложнений была выявлена более выраженная ранняя (гематологическая и гастроинтестинальная) токсичность ХЛТ, хотя поздняя токсичность в группах ХЛТ и СЛТ была практически одинаковой. Все перечисленное подтверждает большую эффективность ХЛТ как в отношении излечения пациенток, так и со стороны качества жизни и социальной реабилитации больных РШМ.

Однако результаты лечения в 2 группах ХЛТ практически не различались. При этом режим внутривезикулярной брахитерапии с меньшим числом аппликаций (2 вместо 4), используемый в 1-й группе, являлся более комфортабельным для пациенток и обеспечивал более легкое соблюдение больными режима лечения (patient compliance). С учетом того что наше отделение является единственным в республике, занимающимся ЛТ РШМ, для планирования и проведения HDRBt требуется команда из 5 человек (врач, медицинский физик, медсестра, техник ЛТ, санитарка) и каждый сеанс брахитерапии длится в среднем 1 ч, немаловажными становятся проблемы занятости медицинского персонала и пропускной способности отделения. С этой точки зрения двухфракционный режим HDRBt обеспечивает меньшую занятость персонала и позволяет качественно обслужить большее число больных. Принимая во внимание болезненность процедуры введения и позиционирования аппликаторов, которая к тому же часто сопровождается влагалищным кровотечением, можно констатировать, что применение данного режима приводит к уменьшению необходимости проведения анестезии и сокращению кровопотери и без того анемичных пациенток. Также отмечено преимущество данного режима с позиции лучевой нагрузки на медицинский персонал.

### Заключение

ХЛТ с использованием 2 фракций HDRBt по 9 Гр и конкурентной ХТ цисплатином является эффективным, достаточно безопасным и экономически выгодным методом лечения местно-распространенного РШМ, характеризуется приемлемой токсичностью и может проводиться в рутинной клинической практике. Однако для того чтобы сделать окончательные выводы, необходимо продолжение настоящего исследования с включением большего числа пациенток и увеличением сроков наблюдения.

**Таблица 5.** Частота встречаемости ранних ректитов и циститов II–III степени (СТС/RTOG) в зависимости от метода лечения

Группа	Частота встречаемости (%)	
	ректит	цистит
1-я	12 (16,6)	8 (11,1)
2-я	16 (21,5)	11 (14,5)
3-я	14 (14,3)	12 (12,2)



### ЛИТЕРАТУРА

1. Viswanathan A.N., Racine M.L., Cormack R.A. et al. 3D image-guided gynecologic brachytherapy: Practice patterns in the United States. *Brachytherapy* 2008;7(2):148.
2. Chi A., Gao M., Sinacore J. et al. Single versus customized treatment planning for multifraction intracavitary HDR brachytherapy for cervical cancer: Do we need to take the extra step? *Brachytherapy* 2008;7(2).
3. Wang C.-J., Huang E.-Y., Sun L.-M. et al. Clinical comparison of two linear-quadratic model-based isoeffect fractionation schemes of high-dose-rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):179–89.
4. Sakurai H. High-dose-rate 3D image-based brachytherapy for uterine cervical cancer — evaluation of Japanese cervical cancer protocol based on gynecologic GEC-ESTRO recommendations. *Brachytherapy* 2008;7(2):156–8.
5. Nag S., Erickson B., Thomadsen B. et al. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:201–11.
6. Patel F.D., Rai B., Mallick I. et al. High-dose rate brachytherapy in uterine cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):125–30.
7. Sood B.M., Gorla G., Gupta S. et al. Two fractions of high-dose rate brachytherapy in the management of cervix cancer: Clinical experience with and without chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;35:702–6.
8. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–16.
9. Cancer therapy evaluation program. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0-CTCAE V3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS, <http://ctep.cancer.gov>.
10. Aaronson N., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–75.



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

Межрегиональная общественная организация

**Общество  
специалистов-онкологов  
по опухолям органов  
репродуктивной системы**



### **Уважаемые читатели журнала!**

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении злокачественных опухолей, заболеваемость и смертность от них в России остается достаточно высокой. Опухоли репродуктивной системы составляют значительную и очень сложную часть онкологии. Эта область науки настолько многогранна и широка, что решение многих актуальных вопросов требует привлечения специалистов самых разных направлений – как клиницистов, так и экспериментаторов. К сегодняшнему дню о биологии и этиопатогенезе опухолевого роста накоплен значительный объем информации, понимание которой дает основание для оптимизма. В связи с этим возникла необходимость создания общества единомышленников, желающих объединить свои усилия с целью совершенствования профилактики, диагностики и лечения больных с опухолями репродуктивных органов. Общество планирует сплотить представителей самых разных направлений – онкогинекологов, акушеров-гинекологов, маммологов, химиотерапевтов, радиологов, генетиков, иммунологов, эмбриологов, эндокринологов, патоморфологов и специалистов смежных областей. Основные усилия деятельности Общества будут направлены на исследования новых высокоинформативных специфических маркеров опухолей репродуктивной сферы, на профилактические мероприятия у пробандов с отягощенным наследственным риском заболевания, а также на возможности сохранения фертильности у молодых пациентов. Кроме того, в круг наших интересов включены проблемы современной химиотерапии, гормонального и лучевого лечения. Будут рассмотрены возможности применения иммунотерапии и поддерживающего лечения больных. Мы считаем также целесообразным создание рабочих групп (центров) по изучению злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин и мужчин по локализациям. Планируется проведение клинических и экспериментальных исследований в данной области с привлечением как отечественных, так и зарубежных коллег.

Информация о наиболее современных и актуальных методах будет постоянно доступна врачам, работающим вне крупных специализированных центров. Вступившие в Общество будут иметь возможность получать специальную литературу, участвовать в программах по обмену опытом, проходить стажировку в ведущих онкологических учреждениях страны. Еще одно из направлений деятельности Общества – обмен медицинской информацией, участие в национальных и международных школах, семинарах, конференциях, съездах, конгрессах по опухолям репродуктивной системы. В журнале «Опухоли женской репродуктивной системы» и других ведущих медицинских изданиях будут публиковаться интересные, передовые статьи. И это лишь часть планируемых направлений деятельности Общества.

**Приглашаем уважаемых коллег-онкологов и специалистов смежных областей  
к активному сотрудничеству с нашим Обществом!**



## ДАРИТ НАДЕЖДУ, ИЗМЕНЯЯ ПРИВЫЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

### Краткая инструкция по применению препарата Тайверб® / TYVERB® (лапатиниб)

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Противоопухолевое средство. Обратимый ингибитор тирозинкиназы.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2, в составе комбинированной терапии с капецитабином, у больных, ранее получавших терапию, включающую антрациклины, таксаны и трастузумаб. Гормоночувствительная распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2, в комбинации с ингибитором ароматазы.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к лапатинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (отсутствие опыта применения).

С осторожностью Состояния, которые могут приводить к левожелудочковой недостаточности.

Нарушения функции печени умеренной или тяжелой степени. Возраст старше 65 лет. Тяжелая почечная недостаточность.\*

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Лапатиниб принимают за 1 час до еды или через 1 час после еды. Рекомендуемую суточную дозу нельзя делить на приемы. Пропущенные дозы лапатиниба не восполняются.

**Распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2:** Лапатиниб 1250 мг (пять таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с капецитабином 2000 мг/м<sup>2</sup>/сутки, в 2 приема (каждые 12 часов), ежедневно с 1 по 14 дни, каждые 21 день. Капецитабин следует принимать с пищей или через 30 минут после приема пищи. **Гормоночувствительная распространенная и/или метастазирующая опухоль молочной железы с гиперэкспрессией HER2:** Лапатиниб 1500 мг (шесть таблеток) однократно в сутки, ежедневно в комбинации с ингибитором ароматазы. Рекомендуемая доза летрозолола, ингибитора ароматазы, при сочетании приеме с лапатинибом, составляет 2,5 мг однократно в сутки. В случае, если лапатиниб назначен в комбинации с другим ингибитором ароматазы, следует уточнить режим дозирования соответствующего альтернативного препарата.

Приостановление приема лапатиниба или уменьшение дозы (все показания): **Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.** Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления симптомов снижения фракции выброса

левого желудочка до 3 степени или больше или в случае снижения ниже границы допустимой нормы. Лечение лапатинибом может быть возобновлено не ранее чем через 2 недели в меньшей дозе (1000 мг/сутки при назначении в комбинации с капецитабином и 1250 мг/сутки при комбинации с ингибитором ароматазы) и только если фракция выброса левого желудочка находится в пределах нормы. **Интерстициальная болезнь легких / пневмонит.** Лечение лапатинибом должно быть прекращено в случае появления легочных симптомов, свидетельствующих о развитии интерстициальной болезни легких / пневмонита 3 степени или выше. **Прочие проявления токсичности препарата** Решение о прекращении применения или изменении дозирования препарата может быть принято, когда выраженность развивающихся токсических эффектов выше или равна 2 степени по классификации нежелательных явлений Национального онкологического института США. Лечение может быть начато снова с дозы 1250 мг/сутки в случае комбинации с капецитабином и 1500 мг/сутки в случае комбинации с ингибитором ароматазы, если уровень токсических эффектов снизился до 1 степени и меньше. В случае повторного возникновения токсических эффектов доза лапатиниба должна быть снижена до 1000 мг/сутки и до 1250 мг/сутки соответственно.\*

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Безопасность лапатиниба оценивалась как при монотерапии, так и при сочетании применения с капецитабином, а также при сочетании применения с летрозолом.

**Монотерапия лапатинибом**

**Со стороны метаболизма** Очень часто: Анорексия. **Со стороны сердечно-сосудистой системы** Часто: Снижение фракции выброса левого желудочка – у 1% пациентов (75% – асимптоматическое). Разрешалось спонтанно у 60% пациентов после отмены препарата. Симптоматическое течение наблюдалось у 0,2% пациентов, симптомы включали: диспноэ, сердечную недостаточность, сердцебиение. **Со стороны дыхательной системы** Нечасто: Интерстициальная болезнь легких/пневмонит. **Со стороны желудочно-кишечного тракта** Очень часто: диарея (которая может приводить к дегидратации), тошнота, рвота. **Со стороны печени и желчевыводящих путей** Нечасто: Гипербилирубинемия, гепатотоксичность. **Со стороны кожи и ПЖК** Очень часто: Сыпь (включая акне-формный дерматит, в большинстве случаев проходящий и не требующий отмены препарата). Часто: Поражение ногтей, включая паронихии. **Со стороны организма в целом** Очень часто: Слабость.

**Лапатиниб в комбинации с капецитабином**

Дополнительно с частотой выше 5%, по сравнению с монотерапией капецитабином. **Со стороны ЖКТ** Очень часто: Диспепсия. **Со стороны кожи и ПЖК** Очень часто: Сухость кожи. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении комбинации лапатиниба с летрозолом с разницей в частоте выше 5%, по сравнению с монотерапией лапатинибом. **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** очень часто – носовое кровотечение. **Со стороны кожи и ПЖК:** очень часто – алопеция, сухость кожи.\*

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.**

Ингибиторы или индукторы CYP3A могут влиять на фармакокинетику лапатиниба. При одновременном применении лапатиниба и некоторых ингибиторов изофермента CYP3A (например, кетконазола, итраконазола, гриефлутового сока) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями. При необходимости одновременного назначения пациенту мощного ингибитора CYP3A4 необходимо уменьшить дозу лапатиниба до 500 мг/сут, рассчитанной так, чтобы скорректировать AUC лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без ингибиторов. Однако в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба при такой коррекции дозы у пациентов, получающих мощный ингибитор изофермента CYP3A4. После отмены мощного ингибитора, только после выведения его из организма, спустя приблизительно 1 неделю следует вновь увеличивать дозу лапатиниба до рекомендованной.

При одновременном применении лапатиниба и известных индукторов CYP3A4 (например, рифамицина, карбамазепина, фенитоина) необходимо соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за клиническим состоянием пациента и возможными нежелательными реакциями. При необходимости одновременного назначения пациенту мощного индуктора CYP3A4 дозу лапатиниба необходимо подбирать, основываясь на переносимости, постепенно повышая ее с 1250 мг/сут до 4500 мг/сут. Эта доза рассчитывается так, чтобы скорректировать AUC лапатиниба до величины, соответствующей применению лапатиниба без индукторов CYP3A4. Однако в настоящее время нет клинических данных о применении лапатиниба у пациентов, получающих мощный индуктор CYP3A4. После отмены

мощного индуктора CYP3A4, только спустя приблизительно 2 недели следует вновь уменьшить дозу лапатиниба до рекомендованной.

Лапатиниб является субстратом для транспортных белков Р-гликопротеина и BCRP. Ингибиторы и индукторы данных белков могут изменять активность и/или распределение лапатиниба.

Сочетанное применение лапатиниба с капецитабином, летрозолом или трастузумабом не влияет на фармакокинетические параметры препаратов. Биодоступность лапатиниба зависит от приема пищи.\*

Разделы **Особые указания, Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами и другие** – см. Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Тайверб®.

**ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 250 мг. По 10 таблеток в блистер из двойной алюминиевой фольги. Каждый блистер перфорирован разделительной линией на 2 части. В каждой из частей находится по 5 таблеток. По 7 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. По 2 картонные пачки помещают в групповую упаковку.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре ниже 30° С. Хранить в недоступном для детей месте! **СРОК ГОДНОСТИ 2 года.** Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК** По рецепту

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Glaxo Wellcome Operations (Глаксо Вэлком Оперэйшнс), Великобритания. Юридический адрес: Glaxo Wellcome Operations, Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, United Kingdom.

**Дополнительную информацию о препарате Тайверб®/Tyverb® (lapatinib) можно получить по адресу:** 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, Бизнес-центр «Крылатские Холмы», корп.3, 5 эт. Тел: (495)777-89-00; факс: (495)777-89-04

\* Подробнее – см. Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Тайверб®.  
1 Cameron, Abs 1035, ASCO 2007



# 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 (неоадъювантной 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