

20,  
3 '07

# ОПЕКА ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ИЗБАВЛЕНИЕ ОТ БОЛИ —  
ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМАХ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ  
ГОРМОНОТЕРАПИИ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РАДИОТЕРМОМЕТРИЯ —  
ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД  
СКРИНИНГА ПРИ ПОГРАНИЧНЫХ  
СОСТОЯНИЯХ МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫЕ  
ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ:  
РАЦИОНАЛЬНАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

ВАКЦИНАЦИЯ —  
РЕАЛЬНАЯ ЗАЩИТА  
ОТ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ



# ПОДДЕРЖАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ

ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗРУШЕНИЕ  
И УВЕЛИЧИВАЕТ ПЛОТНОСТЬ  
КОСТНОЙ ТКАНИ<sup>2</sup>

СНИЖАЕТ РИСК ПЕРЕЛОМОВ<sup>3</sup>

УМЕНЬШАЕТ  
ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ<sup>3</sup>

Входит в список ДЛО/ОНЛС<sup>1</sup>

# ЗОМЕТА®

золедроновая кислота



## ЗОМЕТА® (ZOMETA®)

### Краткое описание

#### Лекарственная форма.

Золедроновая кислота. Концентрат для приготовления раствора для инфузий 4 мг / 5 мл (требующий последующего разведения перед введением). 1 флакон содержит 4 мг золедроновой кислоты.

#### Показания.

- Костные метастазы распространенных злокачественных опухолей (рак предстательной железы, рак молочной железы) и миелоидная болезнь, в том числе для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и снижения потребности в проведении лучевой терапии или оперативных вмешательств на кости.
- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

#### Дозы и способ применения.

**Костные метастазы распространенных злокачественных опухолей и миелоидная болезнь.** Рекомендуемая доза составляет 4 мг. Перед введением препарата разводят концентрат (содержимое 1 флакона) 100 мл раствора для инфузий, не содержащего кальция (0.9% раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы декстрозы), Зомету вводят внутривенно капельно; длительность инфузии – не менее 15 минут. Кратность назначения – каждые 3-4 недели. Пациентам со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек рекомендуется снижение дозы. Пациентам также следует дополнительно назначить кальций внутрь в дозе 500 мг в сутки и витамин D внутрь в дозе 400 МЕ в сутки.

**Для лечения гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями,** рекомендуемая доза составляет 4 мг в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 минут. Для пациентов со слабо или умеренно выраженными нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется.

#### Противопоказания.

Беременность. Период кормления грудью. Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте, другим бисфосфонатам или любым другим компонентам, входящим в состав Зометы.

#### Предосторожности.

Перед введением Зометы следует убедиться в адекватной гидратации пациента. В процессе лечения требуется контроль биохимических показателей, имеющих отношение к гиперкальциемии, таких как концентрации кальция, фосфатов, магния и, особенно, креатинина в сыворотке крови.

Имеются редкие сообщения о появлении выраженной, иногда – невыносимой, боли в костях, суставах и мышцах на фоне лечения бисфосфонатами, в том числе - золедроновой кислотой. Учитывая потенциальную возможность негативного влияния бисфосфонатов на функцию почек, а также ограниченные клинические данные по безопасности применения Зометы у больных с тяжелыми нарушениями функции почек, не рекомендуется назначение препарата этому контингенту больных. Пациентам с предшествующими незначительными или умеренными нарушениями функции почек требуется коррекция дозы. У всех больных, которым Зомету назначают повторно, перед каждым введением следует определять концентрацию креатинина в сыворотке. При выявлении нарушений функции почек очередное введение Зометы следует отложить. Имеются ограниченные клинические данные о применении препарата у пациентов с выраженными нарушениями функции печени; специальных рекомендаций по применению пре-

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 г. № 665.

2. Glatt M. The bisphosphonate zoledronate prevents vertebral bone loss in mature estrogen-deficient rats as assessed by micro-computed tomography. *Eur Cells Materials*. 2000; 296:238-242.

3. Rosen LS, Gordon D et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *J Cancer*. 2001; 7(5):377-87.



## Достоинства ПОЗИЦИИ

- Соединяется с тубулином митотических микротрубочек в положительной позиции
- Уничтожает опухолевые клетки, нарушая процесс их деления в фазах G2 и M
- Эффективен при
  - раке молочной железы
  - опухолях головы и шеи
  - раке желудка и пищевода
  - раке легкого
  - гормонорефрактерном раке простаты

veropharm   
**Таутакс**

доцетаксел 20 мг  
доцетаксел 80 мг

# ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

## МАММОЛОГИЯ / ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**заслуженный деятель науки РФ проф. **В.П. Летагин****Заместители главного редактора:**проф. **И.В. Высоцкая**, проф. **В.А. Хайленко**, проф. **Н.И. Рожкова****Ответственный секретарь канд. мед. наук А.Д. Зикиряходжаев****РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**проф. **В.И. Борисов** (Москва)проф. **Л.М. Бурдина** (Москва)**Я.В. Вишневская** (Москва)проф. **С.А. Демидов** (Екатеринбург)канд. мед. наук **Л.Г. Жукова** (Москва)канд. мед. наук **В.Г. Иванов** (С.-Петербург)проф. **С.В. Козлов** (Самара)проф. **Д.В. Комов** (Москва)канд. мед. наук **Т.Л. Копосова** (Ижевск)чл.-корр. РАМН проф. **Н.Е. Кушлинский** (Москва)проф. **М.И. Нечушкин** (Москва)канд. мед. наук **Е.Г. Пинхосевич** (Москва)чл.-корр. РАМН проф. **И.В. Поддубная** (Москва)чл.-корр. РАМН проф. **В.Ф. Семиглазов** (С.-Петербург)проф. **С.И. Ткачев** (Москва)проф. **Н.Н. Тупицын** (Москва)проф. **С.А. Тюляндин** (Москва)проф. **Р.Ш. Хасанов** (Казань)**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**акад. РАМН проф. **Ю.С. Сидоренко****Заместители главного редактора:**проф. **К.И. Жордания**, проф. **В.В. Кузнецов****РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**акад. РАМН **Л.В. Адамян** (Москва)проф. **Л.А. Ашрафян** (Москва)проф. **В.В. Баринов** (Москва)доктор мед. наук **Л.Ф. Гуляева** (Новосибирск)проф. **В.П. Козаченко** (Москва)проф. **Л.А. Коломиец** (Томск)доктор мед. наук **С.Э. Красильников** (Новосибирск)проф. **Л.И. Крикунова** (Обнинск)проф. **М.А. Курцер** (Москва)проф. **К.П. Лактионов** (Москва)проф. **Т.А. Максименко** (Барнаул)проф. **С.Я. Максимов** (С.-Петербург)проф. **Е.Г. Новикова** (Москва)проф. **В.А. Титова** (Москва)проф. **Б.О. Толокнов** (Москва)проф. **А.Ф. Урманчева** (С.-Петербург)проф. **А.М. Гарин** (Москва)**Зарубежные редакторы****Х.Ф. Багирова** (Азербайджан)**В.И. Рятсеп** (Эстония)**Ю. Таджикибаева** (Узбекистан)**М.Ф. Сафроний** (Молдова)

**Адрес редакции:**  
115478, Москва,  
Каширское шоссе, д. 24,  
Институт канцерогенеза, 3-й этаж  
тел.: (495) 252-96-19  
факс 629-78-25  
**e-mail: [mammolog@netoncology.ru](mailto:mammolog@netoncology.ru)**  
**[www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)**

Заведующая редакцией **Е.В. Колесникова**  
Редактор **Т.Е. Дубинина**  
Корректор **Т.А. Афанасьева**  
Дизайн и верстка **А.В. Амаспур**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору за соблюдением законодательства  
в сфере массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия  
9 июня 2005 г. ПИ № ФС 77 — 21305

При перепечатке материалов ссылка  
на журнал «Опухоли женской репродуктивной  
системы» обязательна

ISSN 1994—4098. Опухоли женской  
репродуктивной системы. 2007.  
№ 3. 1—76.

© ООО «АБВ-пресс», 2007  
Отпечатано в типографии ЗАО «Д-графикс»  
Тираж: 2000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## МАММОЛОГИЯ

### Актуальная тема

*В.В. Брюзгин*

**Лечение хронического болевого синдрома у больных генерализованными формами рака молочной железы . . . . . 6**

### Проблема

*К.П. Лактионов, А.В. Кузнецов, А.С. Бурлаков*

**Профилактика послеоперационных некрозов при реконструкции молочной железы ректоабдоминальным лоскутом . . . . . 11**

*Г.А. Ткаченко, В.А.Яковлев, Х.С. Арсланов*

**Качество жизни больных раком молочной железы после первичных реконструктивно-пластических операций . . . . . 14**

### Диагностика опухолей молочной железы

*Г.С. Аллахвердян, М.А. Чекалова*

**Возможности ультразвуковой томографии в выявлении метастазов меланомы кожи в области молочной железы . . . . . 18**

*Н.И. Рожкова, Н.А. Смирнова, А.А. Назаров*

**Факторы, влияющие на эффективность радиотермометрических измерений молочной железы**

**с помощью диагностического комплекса РТМ-01-РЭС . . . . . 21**

### Лечение опухолей молочной железы

*Е.М. Слонимская, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков, Н.А. Красулина, Ю.Л. Кокорина, Л.И. Мусабеева, В.А. Лисин, Ж.А. Жогина, Ю.Н. Струков, В.М. Одышев*

**Сочетанная интраоперационная и дистанционная лучевая терапия в органосохраняющем лечении рака молочной железы . . . . . 26**

*В.Ф. Семглазов, В.В. Семглазов, Г.А. Дашян, Е.К. Жильцова, В.Г. Иванов, А.А. Божок, Р.М. Палтуев, О.А.Мельникова, А.А. Клетцель, П.В. Криворотко, Р.В. Донских, И.А. Кочетова, А.О. Дамениа, К.Ю. Зернов, Д.А. Воскресенский, Л.М. Берштейн*

**Прямое сравнение эффективности неoadъювантной эндокринотерапии и химиотерапии у постменопаузальных больных с гормонозависимым (ЭР+) раком молочной железы . . . . . 28**

### Новые технологии

*Е.А. Ким, А.А. Субботина, Е.С. Герштейн, И.В. Высоцкая, В.П. Летягин*

**Динамика экспрессии фактора роста эндотелия сосудов при различной неoadъювантной терапии рака молочной железы . . . . . 38**

### Фармакотерапия

*Д.В. Козлов*

**Новые возможности гормонотерапии рака молочной железы . . . . . 44**

## ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

### Актуальная тема

*В.П. Козаченко*

**Современные возможности предупреждения рака шейки матки . . . . . 47**

### Проблема

*Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, В.А. Иванова, Е.М. Непомнящая*

**Клинико-морфологические параллели хориокарциномы под воздействием сочетанной химиотерапии . . . . . 50**

*И.Н. Григорьева, А.Г. Кедрова, О.А. Глазкова, В.В. Кузнецов, А.Н. Грицай*

**Противовирусное лечение в комплексной терапии эпителиальных дисплазий и преинвазивного рака шейки матки . . . . . 54**

### Лечение опухолей репродуктивной системы

*Н.С. Кержковская, К.И. Жордания, К.П. Лактионов, В.Н. Богатырев, О.А. Анурова*

**О хирургическом этапе лечения гранулезоклеточных опухолей яичников . . . . . 58**

*А.В. Козаченко, Л.В. Адамян, Я.А. Темшьева*

**Микрокарцинома шейки матки: современные методы хирургического лечения . . . . . 65**

### Лекция

*Н.Б. Перване, К.И. Жордания, Т.И. Захарова, Ю.Г. Паяниди*

**Рак маточной трубы . . . . . 69**

### Новые технологии

*И.В. Паниченко, В.Н. Богатырев, К.И. Жордания, В.В. Кузнецов, И.И. Бокин*

**Количественные параметры клеток опухоли у больных пограничными новообразованиями яичников . . . . . 74**

# C O N T E N T S

## MAMMOLOGY

### Topical Subject

*V.V. Bryuzgin*

Treatment for chronic pain syndrome in patients with generalized forms of breast cancer .....	6
---	---

### Problem

*K.P. Laktionov, A.V. Kuznetsov, A.S. Burlakov*

Prevention of postoperative necroses after tram-flap breast reconstruction .....	11
--	----

*G.A. Tkachenko, V.A. Yakovlev, Kh.S. Arslanov*

Quality of life in patients with breast cancer after primary reconstructive plastic operations .....	14
--	----

### Diagnosis of Breast Tumors

*G.A. Allakhverdyan, M.A. Chekalova*

Capacities of ultrasound tomography in revealing skin melanoma metastases in the breast .....	18
---	----

*N.I. Rozhkova, N.A. Smirnova, A.A. Nazarov*

Factors influencing the efficiency of radiothermometric breast measurements by a PTM-01-P3C diagnostic unit .....	21
---	----

### Treatment for Breast Tumors

*Ye.M. Slonimskaya, A.V. Doroshenko, Ye.Yu. Garbukov, N.A. Krasulina, Yu.L. Kokorina, L.I. Musabayeva,*

*V.A. Lisin, Zh.A. Zhogina, Yu.N. Strukov, V.M. Odyshev*

Combined intraoperative and teleradiotherapy in the organ-preserving treatment of breast cancer .....	26
---	----

*V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, G.A. Dashyan, Ye.K. Zhiltsova, V.G. Ivanov, A.A. Bozhok, R.M. Paltuyev, O.A. Melnikova,*

*A.A. Klettsel, P.V. Krivorotko, R.V. Donskikh, I.A. Kochetova, A.O. Damenia, K.Yu. Zernov, D.A. Voskresensky, L.M. Bershtein*

Direct comparison of the efficiency of neoadjuvant endocrine therapy and chemotherapy in postmenopausal patients with hormone-dependent (ER-positive) breast cancer .....	28
---	----

### New Technologies

*Ye.A. Kim, A.A. Subbotina, Ye.S. Gershtein, I.V. Vysotskaya, V.P. Letyagin*

Changes in vascular endothelial growth factor expression during various neoadjuvant therapies for breast cancer .....	38
---	----

### Pharmacotherapy

*D.V. Kozlov*

New capacities of hormonal therapy for breast cancer .....	44
--	----

## ONCOGYNECOLOGY

### Topical Subject

*V.P. Kozachenko*

Current possibilities of preventing cancer of the cervix uteri .....	47
--	----

### Problem

*Yu.S. Sidorenko, G.A. Nerodo, V.A. Ivanova, Ye.M. Nepomnyashchaya*

Clinicomorphological parallels of choriocarcinoma under the action of combined chemotherapy .....	50
---	----

*I.N. Grigoryeva, A.G. Kedrova, O.A. Glazkova, V.V. Kuznetsov, A.N. Gritsai*

Antiviral treatment in the complex therapy of epithelial dysplasias and carcinoma in situ of the cervix uteri .....	54
---	----

### Treatment for reproductive system tumors

*N.S. Kerzhkovskaya, K.I. Zhordania, K.P. Laktionov, V.N. Bogatyrev, O.A. Anurova*

A surgical stage of treatment for ovarian granulosa cell tumors .....	58
---	----

*A.V. Kozachenko, L.V. Adamyan, Ya.A. Temisheva*

Microcarcinoma of the cervix uteri: current surgical treatments .....	65
---	----

### Lecture

*N.B. Pervane, K.I. Zhordania, T.I. Zakharova, Yu.G. Payanidi*

Carcinoma of the uterine tube .....	69
-------------------------------------	----

### New Technologies

*I.V. Panichenko, V.N. Bogatyrev, K.I. Zhordania, V.V. Kuznetsov, I.I. Bokin*

Quantitative parameters of tumor cells in patients with borderline ovarian neoplasms .....	74
--	----



### ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.В. Брюзгин**

*ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

При изучении проблемы боли у онкологических больных чаще всего мы сталкиваемся с длительной болью, изнуряющей пациента месяцами и формирующей хронический болевой синдром. Значительную роль при этом играют локализация первичного очага, распространенность процесса, наличие или отсутствие метастазов, в свою очередь являющихся дополнительным источником болевых импульсов. На ранних стадиях онкологических заболеваний жалобы на боль предъявляют 30,5% пациентов, в то время как при генерализации опухолевого процесса боль выступает как основной симптом и отмечается гораздо чаще — более чем у 60% больных.

Представленные статистические данные указывают на то, что боль не всегда является доказательством запущенности опухолевого процесса, поскольку она встречается более чем у 1/3 больных, находящихся в курабельных стадиях заболевания. В то же время среди инкурабельных больных от боли страдают 2/3. Эти цифры являются еще одним подтверждением тому, что число онкологических больных, нуждающихся в противоболевой терапии, достаточно велико.

Жалобы на боль при раке молочной железы (РМЖ) отмечаются в 31,6% случаев, однако среди инкурабельных больных боль как проявление заболевания встречается уже в 53% случаев. В основном это вызвано метастатическим поражением костей скелета (44%), несколько реже — метастазами во внутренние органы (34%) и местным распространением процесса (22%).

Лечение боли у онкологических больных представляет собой одну из самых важных и значимых проблем системы здравоохранения во многих странах мира, особенно актуальную при прогрессировании опухолевого процесса. Успехи отечественной и зарубежной фармакологии позволили в последнее десятилетие успешно справляться с этим мучительным недугом. Появление на аптечном рынке новых анальгетиков как ненаркотического, так и опиоидного ряда дало возможность их выбора с учетом индивидуальных особенностей хронического болевого синдрома у каждого пациента. При этом принципиальное значение имеет всеобщее понимание необходимости и возможностей применения анальгетиков при лечении хрониче-

ской боли любой силы. Здесь важно понимание принципов использования анальгетиков, в том числе и наркотического ряда, для борьбы с болью. Основой являются рекомендации ВОЗ, опирающиеся на индивидуальный подбор препарата, его дозы и режима введения. Особое значение имеет соблюдение принципа введения анальгетика «по часам», а не тогда, когда больной уже не имеет возможности терпеть боль, т.е. «по потребности». При соблюдении этого принципа удается достичь большего противоболевого эффекта с затратой наименьшей суммарной дозы препарата. Этого удается достичь также и при сочетании анальгетиков с рядом других лекарств. Бесспорно положение, являющееся одним из основных принципов руководства ВОЗ по лечению боли, указывающее, что не следует начинать противоболевое лечение с наркотических препаратов. На первых этапах необходимо назначать анальгетики ненаркотического ряда. Только при исчерпании их возможностей следует переходить к слабым опиатам, а затем уже к сильнодействующим наркотическим препаратам. В большинстве случаев правильное применение анальгетиков позволяет обеспечить больному адекватное обезболивание до последних дней его жизни. Использование указанных выше методологических подходов к лечению боли позволяет добиться снижения дозы суточного потребления анальгетиков, а в некоторых случаях и отменить наркотические препараты, продолжив адекватное обезболивание ненаркотическими анальгетиками или слабыми опиатами.

В данной публикации мы остановимся на лекарственном лечении хронического болевого синдрома у больных РМЖ в терминальной стадии заболевания, когда все методы специального противоопухолевого лечения исчерпаны и когда больная довольно часто остается один на один со своим фатальным недугом, основным проявлением которого служит боль. Врачу, беседуя с такой пациенткой, следует ее успокоить и уверить в возможности болеутоления. Необходимо оценить влияние боли на настроение, сон, аппетит, подвижность. Уточняя анамнез обезболивания (как долго боль существует, какими препаратами снимается и на какое время), врач тем самым помогает себе в определении лечебной тактики. Основным ориентиром является количественная оценка интенсивности боли на

основании субъективных ощущений больной. Это возможно осуществить двумя способами. Первый — вербальная (балльная) оценка: 0 — нет боли, 1 балл — умеренная или слабая боль, 2 — средняя, 3 — сильная, 4 — очень сильная или невыносимая боль. Второй способ — количественная оценка по цифровой (визуальной аналоговой) шкале, когда на отрезке прямой длиной в 10 см и разделенной на 1-сантиметровые отрезки больную просят отметить силу боли, приняв за 0 отсутствие боли и за 10 — самую сильную боль. Подобные оценки боли необходимо будет производить и в процессе лечения боли для определения эффективности болеутоления. Если того требуют обстоятельства, следует произвести лабораторное или инструментальное (рентгенологическое) обследование больной.

Все противоболевое лечение онкологических больных строится на применении как ненаркотических анальгетиков, так и обезболивающих опиоидного ряда, а также вспомогательных или адьювантных препаратов, использование которых и легло в основу трехступенчатого подхода к лечению боли, разработанного и предложенного ВОЗ.

Неопиоиды, или ненаркотические анальгетики, применяют на первой ступени лечения хронической боли у онкологических больных слабой и средней интенсивности. В эту группу препаратов в качестве основных анальгетиков включены аспирин, парацетамол, а также многочисленные анальгетики-антипиретики. Аспирин обычно назначают в дозе до 1000 мг на прием каждые 3—4 ч. Доза парацетамола, как и препаратов из ряда анальгина, несколько ниже — до 500—600 мг на прием с интервалом 5—6 ч. Побочные эффекты аспирина хорошо известны: вероятность желудочно-кишечного изъязвления, влияние на агрегацию тромбоцитов, аллергические реакции. Лица пожилого возраста наиболее предрасположены к этим проявлениям. Парацетамол, в отличие от аспирина, более безопасен в отношении побочных эффектов, если суточная доза составляет менее 4 г. В случаях применения больших доз этих препаратов может проявляться гепатотоксичность, что заставляет особенно осторожно подходить к их назначению у больных с нарушением функции печени, например, при боли, вызванной метастатическим ее поражением.

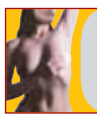
Наряду с основными препаратами при лечении боли у онкологических больных успешно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К этой группе относятся бруфен, вольтарен, индометацин (метиндол), напросин. По своей природе они являются ингибиторами синтеза простагландинов и похожи на аспирин по степени анальгезии и побочным эффектам. Бруфен обычно хорошо переносится в дозировке 400—600 мг через каждые 4—6 ч. Напросин имеет вдвое больший период полураспада, поэтому его принимают

2—3 раза в день по 250—500 мг. Индометацин применяется обычно в дозе 25 мг 3—4 раза в сутки. Особенно эффективны НПВП при лечении боли, вызванной костными метастазами, в сочетании с основными анальгетиками на каждой ступени.

Еще одним препаратом, обладающим противоболевым действием, является *сегидрин*, который по химической структуре представляет собой гидразинсульфат, т.е. химическое соединение, не относящееся к группе опиоидов или сильнодействующих средств. Сегидрин — одно из немногих лекарственных средств, назначаемых в случаях, когда возможности специального противоопухолевого лечения, в том числе химиотерапии, практически исчерпаны. Исследования показали, что применение сегидрина у 4% больных приводит к полному исчезновению болей с отказом от традиционных анальгетиков. У 14% пациентов снижение интенсивности болей сопровождалось уменьшением количества приема обезболивающих средств, и еще 28% больных перешли на менее активные обезболивающие средства. Сегидрин применяется по 1 таблетке 3 раза в день в течение 30—40 дней. Количество курсов не ограничено, перерыв между курсами составляет не менее 2 нед.

Использование ненаркотических анальгетиков в лечении более сильной боли лимитируется потолком анальгезии. Анальгетический эффект имеет свой предел и не усиливается бесконечно с повышением дозы препарата, возрастает только риск побочных эффектов и проявления токсичности. В то время как ненаркотические анальгетики имеют периферический механизм действия, наркотические анальгетики, или опиаты (опиоиды), взаимодействуют со специальными опиатными рецепторами на уровне ЦНС. Как и ненаркотические анальгетики, большинство опиатов имеет максимальную дозу, лимитированную их действием на желудочно-кишечный тракт и нервную систему.

На второй ступени лечения хронической боли у онкологических больных, когда боль усиливается, несмотря на повышение дозы препаратов первой ступени, используются слабые опиаты. К препаратам этой группы относятся трамал (трамадол), кодеин. Наибольшее внимания заслуживает трамал в силу удобства его применения, особенно в домашних условиях, так как он выпускается в виде капсул, капель, свечей и в ампулах. Разовая доза 50—100 мг каждые 4—6 ч; максимальная суточная доза 400 мг. Препарат высокоэффективен при лечении боли средней и иногда сильной интенсивности. Особую популярность приобрел в последнее время залдиар. Препарат является комбинированным анальгетиком, содержащим 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола. При назначении залдиара вероятность успеха почти в 4 раза выше по сравнению с трамаолом и более чем в 1,5 раза — по срав-



нению с парацетамолом, без увеличения токсичности. Рекомендуемая начальная доза 2 таблетки, далее по 1 таблетке. У пациентов пожилого возраста (старше 75 лет) рекомендован минимальный интервал не менее 6 ч, при наличии умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 10—30 мл/мин) интервал между приемами должен быть увеличен до 12 ч. Доза должна подбираться индивидуально в соответствии с интенсивностью боли и реакцией больного. Средняя суточная доза 3—4 таблетки. Максимальная суточная доза 8 таблеток, после чего необходимо переходить к анальгетикам опиоидного ряда.

За рубежом в последние годы стал широко использоваться препарат ДНС-Continus (дигидрокодеин) для лечения хронической боли средней интенсивности. Препарат выпускается в виде таблеток 60, 90 и 120 мг, которые обладают пролонгированным действием в течение 12 ч. Препарат противопоказан при заболеваниях дыхательной системы; доза должна быть уменьшена у пожилых пациентов с гипотиреозом, хроническими заболеваниями печени и снижением функции почек. Лечение обычно начинается с ежедневного приема 60 мг 2 раза в день, при недостаточном анальгетическом эффекте дозу следует увеличить. Полный анальгетический эффект достигается через 2 ч, максимальная суточная доза 240 мг.

В тех случаях, когда применение ненаркотических анальгетиков и слабых опиатов не дает должного эффекта и боль продолжает усиливаться, следует переходить к болеутолению с использованием препаратов третьей ступени, т.е. сильных опиатов. К их числу относятся просидол, норфин (но-пен, бупренорфин), морфин, MST-Continus, дюрогезик, транстек.

Просидол выпускается в таблетках по 25 мг (для орального применения) и по 10—20 мг для сублингвального (защечного) применения, а также в ампулах по 1% для энтерального использования. Препарат особенно удобен для применения в таблетированной форме с разовой дозой 20—40 мг и суточной дозой до 200 мг. Время действия одной дозы 4—6 ч. Побочные проявления в виде потливости, седативности выражены слабо и отмечались лишь у некоторых больных.

Норфин представлен в ампулах по 1 мл или сублингвальных таблетках по 0,2 мг. Разовая доза 0,2—0,4 мг, суточная доза 1—2 мг, периодичность приема через 4—6 ч. Препарат является довольно сильным наркотическим анальгетиком, но в отличие от просидола оказывает выраженное побочное действие, проявляющееся в виде тошноты, рвоты, запоров, седативности и иногда галлюциногенности.

В последнее время получили распространение препараты морфина в виде таблеток или све-

чей пролонгированного действия. В нашей стране эти препараты появились под названием MST-Continus в виде таблеток 10, 30, 60 и 100 мг. Таблетки оказывают пролонгированное действие в течение 12 ч, т.е. в большинстве случаев пациенты обходились приемом необходимой дозы дважды в сутки, что особенно удобно в домашних условиях. Лечение следует начинать с дозы в 30 мг, при ее неэффективности увеличивать на 10—30 мг каждые 12 ч. Суточная доза обычно достигает 200—400 мг. Побочные проявления в виде тошноты, рвоты, запоров, иногда седативности отмечаются в первые 2—3 дня приема и проходят самостоятельно или после приема соответствующих лекарственных препаратов, направленных на их устранение (противорвотные, слабительные, антидепрессанты). Угнетение дыхания как потенциально возможное побочное проявление опиатов, в частности препаратов морфина, встречается весьма редко. Дозы, которые приводят к угнетению дыхательного центра, в любом случае выше доз, достаточных для анальгезии, поэтому при пероральном приеме риск возникновения нарушений дыхания крайне мал.

В последние годы появилась новая лекарственная форма наркотических анальгетиков, получившая название трансдермальной терапевтической системы (ТТС). Препараты, выпускаемые в этой лекарственной форме, представляют собой пластыри, содержащие фентанил (дюрогезик) и бупренорфин (транстек). Эти два препарата принципиально различаются только по виду активного вещества и методике изготовления самого пластыря. Так, дюрогезик представляет собой пластырь с резервуаром, содержащим определенное количество фентанила. Транстек — это пластырь, изготовленный на основе матрицы, содержащей бупренорфин. Оба препарата оказывают пролонгированное действие в течение трех суток.

Дюрогезик — оригинальная лекарственная форма для трансдермального использования, содержит фентанил в разной дозировке (25, 50, 75 и 100 мкг/ч). Доза препарата зависит от размера пластыря, который наклеивается на сухую кожу в любой части тела. Длительность действия препарата — 72 ч. Чрескожный способ использования особенно удобен, когда тошнота и рвота исключают энтеральный путь введения, а также затруднены инъекции. Пик концентрации дюрогезика в плазме крови приходится на 2-е сутки применения, тем не менее максимальная эффективность препарата, как и его токсичность, проявляются в первые 24 ч. Доза дюрогезика 100 мкг/ч эквивалентна дозе морфина 4 мг внутривенно.

Транстек — ТТС, содержащая бупренорфин; высвобождение активного вещества контролируется матриксной основой. Отличительной особенно-



стью транстека является то, что при нарушении целостности лекарственного пластыря не происходит потери активного вещества и невозможно усиление поступления активного вещества в системный кровоток. Транстек является примером рациональной противоболевой терапии, во время которой не требуется коррекции дозы при почечных нарушениях за счет того, что около 70% препарата выводится через желудочно-кишечный тракт. Для препарата характерен низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами из-за низкого уровня конкуренции за связывание с альбуминами крови. Период полувыведения составляет 25–36 ч, полный вывод препарата — максимум 9 дней (5–6 периодов полувыведения). Выпускается в дозировке 35, 52,5 и 70 мкг/ч. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, ЦНС наблюдаются значительно реже, чем при использовании морфина; отмечено отсутствие спастического действия, в частности на сфинктер Одди.

Побочное действие сильных опиоидов обычно проявляется тошнотой, рвотой, запорами, сонливостью, депрессией, угнетением дыхания. У бупренорфина эти эффекты могут быть более выражены, часто отмечается галлюциногенность препарата, особенно у пациентов пожилого возраста.

*Тошнота и рвота* — типичное следствие первоначального введения опиоидов. Этот эффект является результатом раздражения центральных хеморецепторов в триггерной зоне продолговатого мозга. При продолжительном введении наркотические анальгетики угнетают активность рвотного центра и не вызывают тошноты и рвоты центрального генеза. Если эти явления не проходят самостоятельно в первые 2–3 дня приема опиоидов, применяют антиэметики или нейролептики (метоклопрамид, реглан, галоперидол).

*Запоры* встречаются при длительном применении опиоидов, которые угнетают желудочную, панкреатическую и билиарную секрецию, снижают тонус гладкой мускулатуры кишечника, мочевыводящих путей. Нелеченные запоры могут привести к кишечным коликам и кишечной непроходимости. Стул должен быть не реже одного раза в 2–3 дня. Следует назначать с профилактической целью слабительные, причем препарат подбирают индивидуально с учетом эффекта использовавшихся ранее слабительных. По возможности принимают соответствующие меры в отношении диеты, больному рекомендуют употреблять продукты, регулирующие функцию кишечника (отруби), иногда молоко с магнием. В ряде случаев может быть полезен прием растительного масла перед едой. Борьба с запорами у некоторых больных бывает более трудной, чем эффективное обезболивание.

*Сонливость* проявляется обычно на первой неделе применения опиоидов и проходит самосто-

ятельно. О возможности такой реакции следует предупредить больного и его родственников.

*Депрессия* наблюдается после приема высоких доз препаратов. Перевод на прием больших доз короткодействующих лекарств иногда снимает депрессию при сохранении противоболевого действия. Эффективны антидепрессанты — амитриптилин, мелипрамин.

*Угнетение функции дыхательного центра* — наиболее грозное побочное действие опиоидов, однако при лечении болевого синдрома у онкологических больных, особенно с использованием ретардных форм препаратов, оно практически не наблюдается. Угнетение дыхания развивается остро, купируется медленным внутривенным введением налоксона или налорфина (1–2 мл 0,5% раствора в шприце с изотоническим раствором). Если дыхание не восстанавливается, введение повторяют. Эти препараты эффективны только при угнетении дыхания, вызванном опиоидами. Следует заметить, что рассматриваемое осложнение нехарактерно для опиоидов, принимаемых в виде таблеток пролонгированного действия, или при использовании ТТС. Практически отсутствует риск угнетения дыхания при лечении хронического болевого синдрома у онкологических больных МСТ-Continus, дигидрокодеином, транстексом и дурогезиком.

*Другие побочные эффекты* — головокружение, потеря сознания, задержка мочеиспускания — встречаются довольно редко и нивелируются после снижения дозы или самостоятельно через некоторое время. При необходимости показано соответствующее симптоматическое лечение.

При приеме опиатов в ряде случаев может развиваться устойчивость к действию препарата, что является нормальной физиологической реакцией организма. Толерантность требует увеличения дозы анальгетика, что может быть обусловлено и просто усилением боли. Увеличение дозы не должно лимитироваться, если нет выраженных, некупируемых побочных проявлений. При резкой отмене опиатов может проявляться физическая зависимость в виде синдрома абстиненции (тревога, раздражительность, потливость, отделение слизи из носа, бессонница, краткие судороги, спазмы). Избежать этого можно постепенным снижением дозы препарата. Психическая зависимость (наркомания) развивается у онкологических больных, получающих противоболевое лечение наркотическими препаратами, крайне редко, не чаще чем у 1 из 100 000. Несмотря на большую редкость этого осложнения, у медицинских работников оно вызывает самое большое опасение, что приводит к необоснованному снижению дозы наркотических препаратов, а иногда и к отказу в них больному.

Наряду с основными анальгетиками большое значение в борьбе с хронической болью у онколо-



гических больных имеют адьювантные препараты. Эта группа состоит из различных по своему химическому фармакологическому действию агентов, включая кортикостероиды, антидепрессанты, противосудорожные, антигистаминные и др. Лекарства в большинстве случаев используются в лечении специфических симптомов и осложнений, возникающих у онкологических больных в терминальной стадии заболевания. Они могут применяться и тогда, когда использование наркотиков ограничено появившейся к ним устойчивостью или побочными реакциями.

Кортикостероиды играют важную роль в симптоматической терапии отдельных проявлений онкологического заболевания, в частности, в комплексе с анальгетиками при лечении боли нейропатической природы, обусловленной инфильтрацией или компрессией нервных структур, при боли, вызванной повышением внутричерепного давления. Суточная доза может достигать 40–60 мг. Препараты этого ряда в большинстве случаев повышают аппетит, улучшают общее самочувствие. Снижая местные воспалительные изменения и отечность, кортикостероиды представляют собой хорошую альтернативу в лечении неврологических синдромов, вызванных повышением внутричерепного давления или инфильтрацией нервных стволов, что чаще всего наблюдается при метастазах рака легкого или молочной железы. Кортикостероиды также могут быть высокоэффективными при лечении постлучевых осложнений в области плечевого сплетения. Хроническая боль, обусловленная забрюшинной или расположенной в малом тазе опухолью и трудно поддающаяся анальгезии, также может быть хорошо лечена с помощью кортикостероидов. Это в равной мере касается и нейропатических синдромов, вызванных поражением головного мозга или опухолью в области головы и шеи. Однако следует помнить, что относительно небольшие дозы кортикостероидов могут иногда способствовать развитию гипергликемии у кахектичных, ослабленных больных. У таких пациентов при пероральном приеме этих препаратов могут развиваться явления кандидоза в ротовой полости, что требует применения антифунгальных средств в таблетированной форме. При нейропатической боли, характеризующейся как «жгучая», эффективно использование антидепрессантов — амитриптилина в разовой дозе 25 мг и суточной до 50–75 мг. Боль, описываемая как «острая, простреливающая, кинжальная, пульсирующая», хорошо купируется анальгетиками в комплексе с антиконвульсантами — финлепсином по 10 мг 3–4 раза в сутки.

Опыт лечения хронической боли показывает, что комбинация препаратов каждой ступени возможна и эффективна (аспирин, парацетамол, анальгин — кодеин, трамал — просидол, морфин),

и таким образом удастся снизить дозу опиатов. Однако сочетание нескольких препаратов одной группы (анальгин — парацетамол, просидол — норфин — морфин) ожидаемого усиления анальгетического эффекта не дает, и применять такие сочетания не рекомендуется.

Для достижения адекватного обезболивания с использованием оптимальных доз препаратов следует соблюдать ряд основных принципов лечения хронической боли у инкурабельных онкологических больных:

- **прием по часам**, а не по требованию. Соблюдение этого принципа позволяет достичь наибольшего анальгетического эффекта с минимальной суточной дозой анальгетика. Использование «по требованию» в конечном итоге влечет за собой прием гораздо больших доз, поскольку концентрация анальгетика в плазме крови падает и это требует дополнительного количества препарата для ее восстановления и достижения удовлетворительного уровня анальгезии;
- **лечение по восходящей** подразумевает, что всегда следует начинать с ненаркотических анальгетиков, переходя при необходимости сначала к слабым, а затем сильным опиатам. Из числа рассмотренных нами анальгетиков можно составить последовательность применения основных анальгетиков: аспирин, парацетамол — кодеин, ДНС-Continus — трамал — просидол — норфин — морфин, MST-Continus, дюроегезик, транстек;
- **адекватная доза и режим** должны строго соблюдаться — это основа эффективного анальгетического действия;
- **пероральный прием** должен осуществляться как можно дольше, поскольку это самый удобный способ приема препаратов для больного, особенно в домашних условиях;
- **плацебо** не должно применяться для противоболевого лечения у онкологических больных;
- **побочные эффекты** анальгетиков следует предупреждать и в случаях их возникновения — адекватно лечить.

Избавление онкологических больных от боли должно быть первоосновой программы их лечения. Лечение хронического болевого синдрома у инкурабельных онкологических больных является наиболее важной и единственной реально выполнимой задачей при решении проблемы повышения качества жизни этой категории пациентов на последних этапах их жизни. Этого возможно достичь только благодаря совместной работе самого больного, членов его семьи, врачей и медицинских сестер.

## ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕКРОЗОВ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РЕКТОАБДОМИНАЛЬНЫМ ЛОСКУТОМ

К.П. Лактионов, А.В. Кузнецов, А.С. Бурлаков

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; Московская городская онкологическая больница № 62

### PREVENTION OF POSTOPERATIVE NECROSES AFTER TRAM-FLAP BREAST RECONSTRUCTION

K.P. Laktionov, A.V. Kuznetsov, A.S. Burlakov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; Moscow Cancer Hospital № 62

*This article represents the results of transverse rectus abdominis myocutaneous (TRAM) flap breast reconstruction in 116 patients. Postoperative necrotic changes were recorded in 32%: those being in the flap (11.8%), donor site (8.4%), flap + donor site (11.8%). A study of flap microcirculation and complications revealed the advantage of using a free TRAM-flap and a bipediced TRAM-flap among 5 types of breast reconstructive surgery. Obesity, smoking, and neoadjuvant chemotherapy (6 courses or more) significantly increased the number of postoperative flap and donor site necroses within less than 1 year before the surgery. The influence of local risk factors (radiotherapy, previous postoperative scars) on the outcomes of reconstruction was analyzed. Observing the rules to select patients allows one to completely prevent postoperative deep necroses and to reduce the incidence of superficial flap and donor site necroses to 6.6 and 4.4%, respectively.*

В настоящее время восстановление формы груди после мастэктомии с использованием ректоабдоминального лоскута стало стандартной операцией, которая выполняется во многих лечебных учреждениях [1–6]. Однако результаты проводимых реконструкций оставляют желать лучшего: по оценкам разных авторов, наблюдается от 13 до 20% послеоперационных некрозов лоскута различной степени выраженности [6–7]. При этом большинство авторов не приводят данных о количестве некрозов абдоминальной донорской области.

Настоящая работа была проведена с целью улучшения качества лечения и сокращения количества осложнений при операциях на молочной железе с использованием ректоабдоминального лоскута. Нами выполнен анализ 116 случаев использования пяти вариантов операций по реконструкции ректоабдоминальным лоскутом у больных раком молочной железы (РМЖ) в трех специализированных хирургических отделениях за 2002–2005 гг.

Наиболее часто в нашем исследовании применялись варианты свободного TRAM (transvers rectus abdominis myocutaneous)-лоскута (45%) и TRAM-лоскута на двух мышечных ножках (41%), значительно реже использовался лоскут на одной мышечной ножке (9%). Вертикальный ректоабдоминальный лоскут использовался в 4% и вариант TRAM-лоскута на одной мышечной ножке с дополнительной васкуляризацией —

в 1% случаев. Большинство реконструкций (75%) было выполнено одномоментно с удалением молочной железы. Основной контингент наблюдений (77,6%) составили женщины в наиболее трудоспособном и социально-активном возрасте от 30 до 49 лет. Основным видом опухоли в проанализированной нами группе пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы был инфильтративный рак (99%), протоковой формы в 46,1% случаев. Наибольшую группу (50%) составили больные со II стадией заболевания. У 65,5% пациентов перед восстановительным этапом была проведена противоопухолевая терапия в различном объеме.



Последствия глубоких некрозов в области лоскута и донорской зоны после реконструкции ректоабдоминальным лоскутом

Из 116 больных у 32% пациентов в послеоперационном периоде были зафиксированы послеоперационные некротические изменения. По локализации некрозов данные случаи могут быть разделены на три группы: пациентки с изолированным некрозом только в области лоскута — 11,8%, с изолированным некрозом в области донорской зоны — 8,4%, и пациентки, имевшие сочетанные осложнения и на лоскуте, и в абдоминальной донорской зоне — 11,8%. Сочетание глубины некроза с обширностью поражения позволило выделить две основные степени повреждения ткани — поверхностные, краевые некрозы и глубокие обширные некрозы (см. рисунок) с тяжелым длительным течением послеоперационного периода.

Таблица 1. Количество послеоперационных некрозов при различных вариантах реконструкции ректоабдоминальным лоскутом

Вид операции	Число операций	Некроз лоскута			Некроз абдоминальной области		
		краевой	глубокий	всего	краевой	глубокий	всего
TRAM-лоскут на двух ножках	48	11 (22,9)	5 (10,4)	16 (33,3)	5 (10,4)	6 (12,5)	11 (22,9)
Свободный TRAM-лоскут	52	5 (9,6)	1 (1,9)	6 (11,5)	7 (13,4)	3 (5,8)	10 (19,2)
TRAM-лоскут на одной ножке	10	1 (10)	4 (40)	5 (50)	2 (20)	0	2 (20)
TRAM-лоскут с подкачкой	1	0	0	0	0	0	0
Вертикальный лоскут	5	1 (20)	0	1 (20)	1 (20)	0	1 (20)
Итого...	116	18 (15,5)	10 (8,6)	28 (24,1)	15 (12,9)	9 (7,8)	24 (20,7)

*Примечание.* Здесь и в табл. 2 данные представлены как число случаев (в скобках — процент).

Проведенная работа показала, что качество кровоснабжения и, следовательно, количество некрозов лоскута напрямую зависят от варианта операции (табл. 1).

Из трех наиболее часто применяемых для восстановления формы груди вариантов ректоабдоминального лоскута наилучшее кровоснабжение и, соответственно, наименьшее количество осложнений (11,5%) отмечены при использовании свободного TRAM-лоскута. Однако в одном случае возник полный липонекроз лоскута с частичным некрозом кожи, который был связан с тромбозом сосудистой ножки. Впоследствии этот лоскут был оперативно удален, что говорит о возможности полной неудачи в случае нарушения проходимости сосудистой ножки при использовании варианта свободного ректоабдоминального лоскута. Краевые зоны лоскута на двух мышечных ножках имели несколько худшее кровоснабжение и больший процент некрозов (33,3%), но некрозов центральных зон не было выявлено ни в одном случае. Полного некроза лоскута также не было ни в одном случае, что говорит о надежности данного вида операции. Наибольшее количество осложнений (50%) имелось в группе больных с перемещением ректоабдоминального лоскута на одной мышечной ножке.

Полученные данные говорят о предпочтительности использования с целью реконструкции молочной железы, при прочих равных условиях, свободного TRAM-лоскута и TRAM-лоскута на двух мышечных ножках. Учитывая, что вариант на одной мышечной ножке имеет наихудшее кровоснабжение, даже при незначительных признаках недостаточного кровоснабжения следует прибегать к отсечению краевых зон или дополнительной васкуляризации, в сомнительных случаях отдавая предпочтение пересадке свободного лоскута и перемещению на двух мышечных ножках. В случае выявления признаков недостаточного кровообращения в краевых зонах лоскута на двух мышечных ножках или свободного лоскута также можно рекомендовать отсечение этих областей с целью профилактики послеоперационных некрозов.

В процессе набора материала стало очевидно, что послеоперационные осложнения не всегда зависят от варианта операции. Статистически одинаковое количество осложнений в донорской зоне с разбросом от 19,2 до 22,9% ( $p > 0,05$ ) при всех пяти видах операции (см. табл. 1) подтвердило независимость количества абдоминальных некрозов от варианта реконструкции. При глубоких некрозах в краевых зонах лоскута имелось расхождение швов даже в центральной его части, где кожные края ишемизировались, швы прорезались не только со стороны лоскута, но и со стороны ткани грудной стенки. В результате края раны расходились на 15–20-е сутки. Это говорило о явном снижении способности к активной репарации ткани и трансплантата, и грудной стенки. У 40% пациенток с некрозами имелись совместные некрозы лоскута и донорской зоны. Выявленные факты определили дальнейший поиск возможных причин некротических изменений в послеоперационном периоде.

Для анализа были выделены предположительные предоперационные системные и местные факторы риска возникновения некрозов после восстановления молочной железы различными вариантами ректоабдоминального лоскута. К системным факторам были отнесены возраст, наличие ожирения, предоперационная противоопухолевая химиотерапия и курение, в качестве местных факторов выделены со стороны реципиентной зоны — лучевая терапия, проведенная перед реконструктивной операцией, со стороны донорской зоны — наличие рубцов в абдоминальной области после ранее произведенных операций.

При сравнении результатов реконструкции молочной железы ректоабдоминальным лоскутом у пациенток в возрасте 50 лет и старше ( $n=20$ ) с группой моложе 50 лет ( $n=96$ ) не было получено достоверных различий в частоте некрозов ( $p > 0,05$ ).

В ходе работы доказано, что курение достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивает у больных с реконструкцией количество некрозов не только лоскута в 2,4 раза,

но и абдоминальной донорской зоны в 3,5 раза по сравнению с некурящими пациентками [8].

При сравнительном анализе результатов реконструкции у 34 больных с наличием рубцов в донорской зоне с результатами, полученными у 82 пациенток без рубцов в абдоминальной области, не было найдено статистически достоверных различий в количестве осложнений ( $p > 0,05$ ). На основании этого можно сделать вывод, что наличие рубцов в донорской зоне не оказывает существенного влияния на результаты реконструкции молочной железы ректоабдоминальным лоскутом. Однако данное утверждение справедливо только при условии правильного выбора варианта реконструкции в связи с возможным изменением анатомии кровоснабжения донорской зоны TRAM-лоскута после предшествующих операций.

Для оценки влияния наличия ожирения на результаты операции сравнили количество осложнений у больных с ожирением (индекс массы тела свыше  $29,0 \text{ кг/м}^2$ ) и у больных без ожирения (индекс массы тела  $29,0 \text{ кг/м}^2$  и менее). Кроме явного увеличения количества осложнений у больных с ожирением в 3,0 раза по лоскуту ( $p < 0,01$ ) и в 2,5 раза по донорской зоне ( $p < 0,05$ ), обратил на себя внимание тот факт, что в группе с ожирением наблюдался сдвиг в сторону увеличения тяжести осложнений: у больных с ожирением имелось большее количество глубоких некрозов, чем поверхностных (и со стороны лоскута, и со стороны донорской зоны).

Результаты исследования дают основание говорить об отсутствии влияния проведенной до реконструкции лучевой терапии на состояние ректоабдоминального лоскута. При сравнении количества некрозов лоскута в группах с лучевой терапией ( $n=40$ ) и без лучевой терапии ( $n=76$ ) не было получено достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Очевидно, что на трансплантат, получающий независимое от реципиентной зоны кровоснабжение, лучевая терапия, проводимая на область молочной железы и региональные зоны, не оказывает прямого негативного влияния. Однако при использовании варианта пересадки свободного лоскута, когда в качестве донорских сосудов используются артерии и вены, проходящие в зонах регионального метастазирования и попадающие в поле облучения, факт возможного постлучевого изменения тканей может иметь решающее отрицательное значение. В нашем исследовании из 21 случая использования

свободного лоскута после проведения лучевой терапии на область молочной железы и региональные зоны в девяти случаях доза облучения составила 40 Гр и более. У всех девяти пациенток были выполнены отсроченные реконструкции. При этом у одной из этих больных отмечен полный некроз лоскута в результате тромбоза артериального анастомоза, и еще у одной больной был изменен план операции ввиду выраженных постлучевых изменений сосудов. Полученный опыт свидетельствует о том, что влияние лучевой терапии на результат реконструкции зависит от варианта ректоабдоминального лоскута. При пересадке свободного лоскута в случае наличия в предоперационном анамнезе указания на лучевую терапию в дозе 40 Гр и более в области сосудов, планируемых для наложения анастомозов, существует риск их повреждения. В этом случае рекомендуется выбрать для соединения сосуды, не вошедшие в зону облучения, или осуществить перемещение TRAM-лоскута на двух мышечных ножках.

Противоопухолевые цитостатические препараты способны повреждать с разной частотой практически все нормальные структуры организма человека. В литературе имеются противоречивые данные о совместимости пластического этапа хирургического лечения при РМЖ с химиотерапией. В нашем исследовании при сравнении всех больных, которым химиотерапия была проведена перед реконструкцией ( $n=50$  человек), с группой больных без химиотерапии ( $n=66$ ) не было получено достоверных различий в количестве осложнений ( $p > 0,05$ ). Однако у больных, которым в течение 12 мес перед операцией в ходе лечения применялась химиотерапия в объеме 6 курсов и более, отмечены статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение общего количества некрозов лоскута, а также увеличение доли глубоких некрозов абдоминальной донорской зоны по сравнению с больными без химиотерапии перед реконструкцией.

Учитывая, что отдельно взятые неблагоприятные предоперационные условия могут наблюдаться у одного пациента, для отдельного анализа была взята группа больных, у которых имелось сочетание нескольких системных факторов риска. В эту группу вошли 22 пациентки, у которых было 2 системных фактора риска и более: ожирение (индекс массы тела более  $29 \text{ кг/м}^2$ ), курение, проведение химиотерапии в объеме 6 курсов и более

Таблица 2. Частота осложнений у больных с сочетанием системных факторов риска и больных без факторов риска

Группа	Некроз лоскута			Некроз донорской зоны		
	краевой	глубокий	всего	краевой	глубокий	всего
Сочетание факторов риска ( $n=22$ )	8 (36,4)	5 (22,7)	13 (59,1)*	5 (22,7)	6 (27,3)	11 (50)*
Без факторов риска ( $n=45$ )	3 (6,6)	0 (0)	2 (6,6)	2 (6,6)	0 (0)	2 (4,4)

Примечание. \*  $p < 0,01$  по сравнению с группой без факторов риска.

в сроки менее 12 мес перед операцией. Для сравнения были взяты 45 больных, не имевших системных факторов риска.

В группе пациенток с сочетанием системных факторов риска отмечено значительно большее количество осложнений и по лоскутам, и по абдоминальной зоне в сравнении с группой без факторов риска (табл. 2). Это позволило сделать вывод, что наличие сочетания системных факторов риска является противопоказанием к применению ректоабдоминального лоскута с целью восстановления формы груди. Отсутствие факторов риска позволяет полностью исключить наличие глубоких

некрозов и снизить количество поверхностных краевых некрозов до 6,6% со стороны лоскута и до 4,4% со стороны донорской абдоминальной зоны.

Таким образом, выбор пациенток для реконструкции молочной железы ТРАМ-лоскутом с отсутствием системных факторов риска, учет индивидуальных особенностей анатомии сосудистой сети донорской и реципиентной зоны при выборе варианта операции, а также оценка кровоснабжения трансплантата в ходе операции позволяют снизить до минимума риск возникновения поверхностных и полностью исключить возникновение глубоких послеоперационных некрозов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлаков А.С. Микрохирургические или традиционные методы реконструкции в онкологии. Проблема выбора. Материалы VII конгресса по пластической, реконструктивной хирургии и онкологии. Москва, 28—30 ноября 2004 г.
2. Васильев Ю.С. Оптимизация планирования и выполнения пластических операций у больных раком молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2004.
3. Крохина О.В., Соболевский В.А., Егоров Ю.С. Варианты реконструктивных операций при раке молочной железы. Материалы X Российского онкологического конгресса. М.; 2006. с. 115—7.
4. Кулишов В.А., Кулишов И.В. Реконструктивно-восстановительные и органосохраняющие операции в комплексном лечении рака молочной железы. Материалы VII конгресса по пластической, реконструктивной хирургии и онкологии. Москва, 28—30 ноября 2004 г. с. 17—8.
5. Лактионов К.П., Блохин С.Н., Котов В.А. Выбор метода реконструктивных операций при раке молочной железы. М.; 2004.
6. Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Одномоментная пластика молочной железы у больных раком. Материалы Российской научно-практической конференции: новые технологии в онкологической практике. Барнаул; 2005. с. 46—7.
7. Жерлов Г.К., Клоков С.С., Миронина Е.Б. Первичная реконструкция с использованием ТРАМ-лоскута в комплексном и комбинированном лечении рака молочной железы. Материалы V Всеросс. съезда онкологов: высокие технологии в онкологии. Ростов н/Д.; 2000. с. 126—7.
8. Кузнецов А.В. Реконструкция молочной железы ректоабдоминальным лоскутом у онкологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНЫХ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Г.А. Ткаченко<sup>1</sup>, В.А. Яковлев<sup>2</sup>, Х.С. Арсланов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; <sup>2</sup>МГОПУ им. М.А. Шолохова

### QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AFTER PRIMARY RECONSTRUCTIVE PLASTIC OPERATIONS

G.A. Tkachenko<sup>1</sup>, V.A. Yakovlev<sup>2</sup>, Kh.S. Arslanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; <sup>2</sup>M.A. Sholokhov Moscow State Pedagogical Opened University

**Objective:** to study the quality of life in females who have received a year before the treatment, including a reconstructive plastic operation simultaneously with radical mastectomy.

**Subjects and methods.** Forty-five patients treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 2003—2005 were examined. To assess the quality of their life, the investigators studied the following life spheres: health, psychoemotional, social, and family statuses, personal contacts, and habits associated with spare time and recreation. The study used structured interview methods that permitted the collection of primary information about a patient, as well as experimental psychological tests: a modified Dembeax-Rubinstein self-report scale and the Hamilton anxiety and depression rating scale (HADS). The examination was made thrice: on admission to hospital, at discharge, and 12—16 months after surgery.

**Results.** The admission study using the HADS revealed increased anxiety in all the patients, it being high in 71.1%. Varying admission depressions were detected in 86.7% of the females. In the late period, severe and moderate depressions were observed in 13.3 and 28.9% of the patients, respectively; 57.8% of the females had no depression. The high level of depression was ascertained in females having low physical and social activities due to disability. In the late period, all Dembeax-Rubinstein scale score were above the average and did not differ significantly from those before the disease ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** The study has shown that the high surgery-associated level of anxiety significantly decreases after a reconstructive plastic operation. Reparative surgery in combination with psychotherapeutic exposure affects the psychoemotional status of patients with BC, by diminishing the manifestations of identity crisis.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин в России [1]. Выявление ранних форм злокачественных новообразований молочной железы, современные методы лечения больных РМЖ позволяют значительно продлить жизнь пациенткам. Однако качество жизни остается неудовлетворительным, так как, несмотря на широкое применение органосохраняющего лечения, радикальная мастэктомия по-прежнему является основным типом оперативного вмешательства даже при ранних стадиях РМЖ [2]. Все более остро встает вопрос повышения качества жизни пациенток, резко снижающегося в результате проведенного радикального лечения. Хирургическое удаление молочной железы разрушает уверенность в себе, поддерживает память о заболевании. Парадокс состоит в том, что основное инвалидизирующее воздействие оказывает не РМЖ как таковой, а именно мастэктомия, ведущая к возникновению стойкой психосоциальной дезадаптации, которая по своим масштабам и характеру превосходит и заметно отличается от инвалидизации при многих других онкологических заболеваниях [3]. Шок хирургического вмешательства, онкологический страх, возможность разрушения семьи, проблема потери работы и дальнейшего трудоустройства, разрыв социальных связей — вот с чем приходится сталкиваться женщине после хирургического лечения РМЖ [4]. Многочисленные исследования показывают, что дефекты внешности, не имеющие существенного функционального значения с точки зрения медицины, приводят к глубокой деформации личности, значительно ухудшают качество жизни.

Впервые термин «качество жизни» использован в 1966 г. [5]. ВОЗ определяет качество жизни как восприятие человеком своей позиции в жизни, в том числе физического, психологического и социального благополучия, независимости [6]. Это показатель удовлетворенности пациента различными сферами жизни и ее «комфортности». Подобный подход охватывает не только динамику заболевания, но и психологическое взаимодействие с микро- и макросоциумом, собственное отношение к себе, окружающим, возможности реализации, полноценное социальное функционирование, что является особенно важным в онкологии. Поэтому лечение больных РМЖ обязательно должно сопровождаться реабилитацией, направленной на максимальное восстановление физического, психологического и социального благополучия.

Важнейшая составляющая в комплексной реабилитации больных РМЖ — хирургическое восстановление молочной железы. Устранение косметического дефекта, ассоциировавшегося у больных РМЖ с тяжелым недугом, может освободить больных от чувства страха, характерного

для столкнувшихся с онкологическим заболеванием [7]. Не вызывает сомнений положительная роль реконструктивно-пластических операций в социально-психологической реабилитации женщин, так как они не только решают проблему косметических последствий радикальных операций, но и уменьшают психологический стресс, вызванный хирургическим вмешательством [8].

В настоящее время при отсутствии прогрессирования и тяжелой соматической патологии реконструктивно-пластические операции выполняются во всем мире.

Целью данного исследования явилось изучение качества жизни женщин, которые год назад проходили лечение по поводу РМЖ, включающее одновременно с радикальной мастэктомией реконструктивно-пластическую операцию.

#### **Материалы и методы**

Проведено обследование 45 пациенток, проходивших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2003—2005 г. Социально-демографические характеристики больных были следующими: высшее образование имели 40 (89%), среднее — 5 (11%); работали 37 (82%), не работали 8 (18%); замужних, незамужних и вдов было 33 (73,3%), 10 (22,2%) и 2 (4,5%) соответственно.

Для оценки качества жизни больных РМЖ были исследованы следующие сферы их жизни: состояние здоровья, психоэмоциональное состояние, социальный статус, семейное окружение и личные контакты, привычки, связанные с проведением досуга, отдыха. В исследовании использовали методы структурированного интервью, позволяющие собрать первичную информацию о больной, и экспериментально-психологические методы: модифицированная шкала самооценки Дембо — Рубинштейна, шкала тревоги и депрессии (HADS). Обследование проводили трижды: при поступлении в стационар, на этапе выписки и через 12—16 мес после операции.

#### **Результаты**

Большинство обследованных нами больных РМЖ, подвергшихся в ходе лечения радикальной мастэктомии с одновременным восстановлением молочной железы, составляли социально активные молодые женщины (средний возраст  $40,9 \pm 9,06$  года), имеющие высшее образование, стабильные семейные отношения, работу, приносящую материальное и моральное удовлетворение.

При исследовании по методике HADS при поступлении выявлен повышенный уровень тревоги у всех больных, причем у 71,1% он был высоким (рис. 1).

Высокий уровень тревоги связан с тяжелым психогенным стрессом, в основе которого лежит боязнь операции, ведущей к изменениям контуров тела, потере женственности, привлекательно-

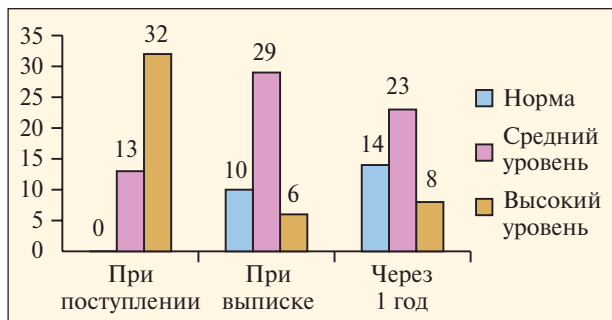


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от степени выраженности тревоги



Рис. 2. Распределение больных в зависимости от степени выраженности депрессии

сти. Клиническими признаками тревоги являются напряжение, беспокойство, нервозность, рассеянность, снижение интеллектуально-мнестических функций.

Возможность одновременного восстановления молочной железы облегчает шоковое состояние, связанное с постановкой диагноза и хирургическим лечением заболевания. На этапе выписки, т. е. после мастэктомии с одновременным восстановлением молочной железы, актуальность переживаний значительно уменьшается, больные испытывают «некоторое облегчение», связанное с имеющимися косметическими дефектами оперативного вмешательства. Уровень тревоги на этом этапе достоверно снижается ( $p < 0,01$ ): так, при поступлении он составил  $12,1 \pm 2,46$  балла, на момент выписки —  $8,9 \pm 1,97$  балла, а через 1 год —  $8,64 \pm 2,06$  балла, оставшись у большинства пациенток чуть выше нормы.

Почти у всех больных при поступлении отмечена социальная дезадаптация, которая объясняется депрессивной симптоматикой. Депрессивное состояние различной степени выраженности при поступлении обнаружено у 86,7% женщин (рис. 2).

Депрессивная симптоматика больных обусловлена реакцией на заболевание, осознанием опасности для жизни, неопределенностью будущего, изменением социальной роли. Клинически эта симптоматика проявляется в виде подавленности, угнетенности, заторможенности движений или, наоборот, неусидчивости, гиперактивности, суетливости. У многих больных нарушаются сон и аппетит, появляются функциональные нарушения различных органов и систем: одышка, чувство нехватки воздуха, боли в области сердца, тахикардия, колебания артериального давления, диспептические или дизурические расстройства.

Депрессивная симптоматика, достаточно выраженная при госпитализации и связанная с оперативным вмешательством, снижается в послеоперационном периоде. На этапе выписки депрессивное состояние выявлено у 82,2% больных, при этом количество женщин, имеющих высокий уровень депрессии, снижается, а количество женщин без депрессии увеличивается. Это связано с проводимым психотерапевтическим и психокоррекционным воздействием, направленным на пре-

Результаты исследования самооценки больных РМЖ по шкале Дембо — Рубинштейна

Шкала	При поступлении		При выписке	Через 1 год
	до болезни	в настоящий момент		
Общительность (1)	66±3,5	52,2±1,5	48,1±4,9	61,6±1,9
Здоровье (2)	56,4±3,7	48,7±2,9	42,6±1,2	51,8±1,2
Красота (3)	54,4±5,1	54,4±3,8	44,7±2,7	51,9±2,4
Материальное положение (4)	54,5±1,2	50,5±2,7	49,8±1,9	52,1±3,6
Удовлетворенность интимными отношениями (5)	51,6±4,1	52,4±5,1	34,2±4,7	50,6±1,8
Радость (6)	68,6±7,8	38,8±2,4	45,7±2,2	61,6±5,2
Активность (7)	60,5±3,7	56,2±1,8	47,4±3,1	59,6±3,1
Счастье (8)	52,2±2,2	42,1±1,3	46,7±3,4	54,2±4,1
Удовлетворенность профессией (9)	56,9±3,9	56,9±3,9	45,7±4,0	58,9±6,2
Возможности для отдыха и развлечений (10)	61,6±4,1	44,1±5,3	47,3±2,4	66,8±2,2

Примечание. Приведенные в скобках номера шкал использованы на рис. 3.

одоление больными чувства страха перед заболеванием, пессимистических переживаний и устранение психологического дискомфорта, которые они испытывают с момента установления диагноза.

В отдаленном периоде тяжелая депрессия выявлена у 13,3% пациенток, средней степени выраженности — у 28,9%, отсутствовала у 57,8% женщин. Высокий уровень депрессии установлен у женщин со снижением физической и социальной активности в результате инвалидизации.

По результатам, полученным с помощью шкалы самооценки Дембо — Рубинштейна, при поступлении женщины отмечают свое здоровье, счастье, радость, возможность для отдыха и развлечений на шкале ниже середины, а красоту, удовлетворенность интимными отношениями, материальное положение, активность, удовлетворенность профессией, общительность примерно одинаково, на середине шкалы. Ретроспективная оценка по всем шкалам оказалась выше, чем на момент обследования (см. таблицу).

При выписке показатели практически всех шкал опускаются ниже середины. Снижается показатель состояния здоровья, что является важным моментом, так как на момент госпитализации больные отмечали свое здоровье немного ниже середины. Эта оценка не может считаться адекватной и свидетельствует о нарушении осознания своего заболевания. При выписке показатель шкалы здоровья достоверно снижается ( $p < 0,01$ ), а показатели шкал радости и счастья незначительно увеличиваются, что свидетельствует об изменении внутренней картины заболевания и осознании больными своего состояния. Это осознание приводит и к снижению уровня тревоги на этом этапе, о чем было сказано выше.

В отдаленном периоде показатели всех шкал выше середины и достоверно не отличаются от таковых до болезни ( $p < 0,01$ ). Динамика этих показателей отражена на рис. 3.

Оценка красоты через 1 год после лечения незначительно ниже оценки до болезни, небольшой диапазон между оценкой «на момент обследования» и ретроспективной оценкой свидетельствует о сохранности сознания своей внешней

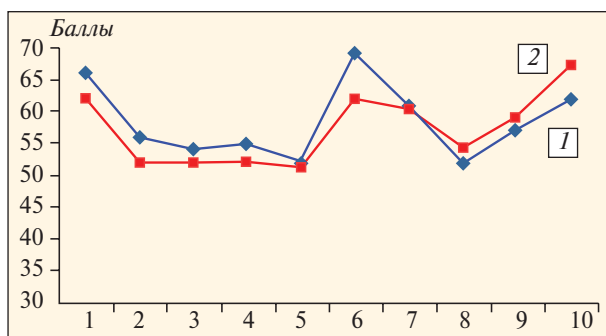


Рис. 3. Показатели шкал до болезни (1) и через 1 год после проведенного лечения (2)

привлекательности. Показатели шкал счастья, удовлетворенности профессией, возможности отдыха и развлечений выше, чем до болезни. Это, по-видимому, связано с переоценкой жизненных ценностей женщинами, которые столкнулись с проблемой онкологического заболевания.

### Выводы

Проведенное исследование показало, что высокий уровень тревоги, связанный с хирургическим лечением, достоверно снижается после выполнения реконструктивно-пластической операции. Восстановительные операции в сочетании с психотерапевтическим воздействием влияют на психоэмоциональное состояние больных РМЖ, уменьшая проявления личностной деформации. В отдаленном периоде качество жизни значительной части обследованных нами женщин, перенесших лечение РМЖ с первичной реконструкцией, не ухудшается — 47% женщин отмечают, что по-прежнему остаются социально активными, сохраняя прежний образ жизни и женственность. Однако несмотря на положительный эффект восстановления молочной железы и эффективность проведенного лечения РМЖ, у 13,3% женщин через 1 год после завершения лечения остается тяжелая депрессия, у 17,8% — высокий уровень тревоги. Эти данные свидетельствуют о необходимости наряду с реконструктивно-пластическими операциями использовать индивидуально разработанные (учитывающие интеллектуальные, личностные и социальные особенности) методы психологического воздействия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. М.; 2005.
2. Демидов В.П., Сарибекян В.К., Евтягин В.В. и др. Комбинированное комплексное лечение больных раком молочной железы с первичной аутопластикой после радикальной операции. В сб.: The First International Symposium «Plastic and Reconstructive Surgery in Oncology». М.; 1997. с. 130.
3. Блохин С.Н. Реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2003.
4. Сидоров С.В. Одномоментная и отсроченная реконструкции молочной железы с использованием собственных тканей у онкологических больных. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск; 1997.
5. Elkinton J. Medicine and the quality of life. Ann Int Med 1966;63:711—4.
6. Польвиная М.Ю. Оценка качества жизни психически больных // Архив психиатрї. 2002;(2): 5—9.
7. Боровиков А.М. Восстановление груди после мастэктомии. Тверь; 2000.
8. Bostwick J. Reconstruction after mastectomy. Surg Clin North Am 1990;70(5):1125—40.



## ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТОМОГРАФИИ В ВЫЯВЛЕНИИ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ОБЛАСТИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.С. Аллахвердян, М.А. Чекалова  
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

*CAPACITIES OF ULTRASOUND TOMOGRAPHY  
IN REVEALING SKIN MELANOMA METASTASES IN THE BREAST  
G.A. Allakhverdyan, M.A. Chekalova*

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

*The authors analyze 16 females aged 19 to 81 years (median 48 years), who had breast skin melanoma metastases, examined and treated at the outpatient department, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences. The time between the diagnosis of primary melanoma and the detection of metastases into the breast varied 4 to 79 months (median 43 months). The masses represented a local relapse of skin melanoma in 3 cases, a transient metastasis in 8, and distant metastases in 5. There was variability in the ultrasound pattern of metastases depending on the involvement of the skin, subcutaneous fatty tissue, breast tissue properly or on the invasion of two or all the above tissues into a skin tumor process. Ultrasound study makes it possible to reveal clinically undetectable metastases and to specify the extent of skin melanoma, which is of importance in predicting the disease and defining indications for surgical intervention, chemotherapy, immunotherapy, or another treatment option.*

Вторичные изменения в молочной железе — редкое проявление злокачественных опухолей немармарной локализации. По данным ряда авторов, метастатическая опухоль при биопсии злокачественных новообразований молочной железы была обнаружена только в 1,2—5,1% случаев [1—8]. Значительно чаще метастатические изменения в молочной железе развиваются у женщин [3, 7—9]. Прогноз при метастазах в молочной железе зависит от гистологического типа опухоли и хуже всего при карциноме и меланоме.

По данным литературы [1, 10], у большинства пациенток с метастазами меланомы кожи изменения в молочной железе выявляются через 2—3 года после диагностирования первичной опухоли. При развитии метастазов в молочной железе отмечается быстрое прогрессирование заболевания. Средняя выживаемость этих больных не превышает одного года [3, 9—11].

Известно, что эффективность лечения при меланоме кожи зависит от адекватности проводимых мероприятий стадии заболевания. Вследствие этого перед клиницистами встает проблема достоверной оценки распространенности болезни и раннего выявления метастазов, в связи с чем очевидна необходимость совершенствования методов диагностики.

### Материалы и методы

Проанализированы 16 наблюдений с метастазами меланомы кожи в области молочной железы. В исследование включены женщины в возрасте от 19 до 81 года (медиана 48 лет), находившиеся на обследовании и лечении в поликлинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1997 по 2005 г.

Первичная опухоль локализовалась на коже передней грудной стенки у пяти пациенток (в том числе у двух — в области молочной железы), на коже спины — у четырех, поясничной области — у трех, ягодичной области — у одной, плеча — у одной, голени — у двух. Толщина первичной меланомы кожи по Breslow варьировала от 2,8 до 17,0 мм (медиана 3,4 мм), уровень инвазии по Clark — от III до V.

Время между диагностированием первичной меланомы и выявлением метастазов в области молочной железы варьировало от 4 до 79 мес (медиана 43 мес).

В трех случаях образования представляли собой местный рецидив меланомы кожи, в восьми — транзитный метастаз, в пяти — отдаленный метастаз.

У семи больных визуализировалось по одному, у девяти — 2 метастатических узла и более.

Все метастазы верифицированы посредством цитологического исследования пунктата или гистологического исследования удаленной опухоли.

Ультразвуковые исследования выполнены на аппаратах Sonoline Adara (Siemens) и Aplio (Toshiba) с использованием линейных электронных датчиков переменной частоты 7—10 и 4—12 МГц.

### Результаты исследования

У 16 женщин, страдающих меланомой кожи, описаны особенности ультразвукового изображения опухолевых изменений в области молочной железы.

Нами отмечена вариабельность ультразвуковой картины метастазов в зависимости от вовлече-

ния в опухолевый процесс кожи, подкожной жировой клетчатки, собственно ткани молочной железы или прорастания двух либо всех указанных тканей.

В двух наблюдениях метастаз локализовался только в проекции кожи, в четырех — в подкожной жировой клетчатке, в восьми — в ткани железы, в двух случаях опухолевый узел прорастал кожу и подкожную жировую клетчатку, в девяти — подкожную жировую клетчатку и железистую ткань, в трех — кожу, клетчатку и ткань железы.

**Внутрикожные** метастазы имели небольшие (до 1,0 × 0,5 и 0,7 × 0,4 см) размеры и веретенообразную форму, нечетко отграничивались от прилежащих тканей. Контур очагов были ровными, структура — солидная, достаточно однородная, пониженной эхогенности (рис. 1). Дистальный эффект не выявлен.

Метастазы в **подкожной жировой клетчатке** достигали от нескольких миллиметров в диаметре до 3,2 см по протяженности, имели округлую или овальную форму (рис. 2). Контур очагов фестончатые, границы нечеткие или четкие (1 и 3 наблюдения соответственно).

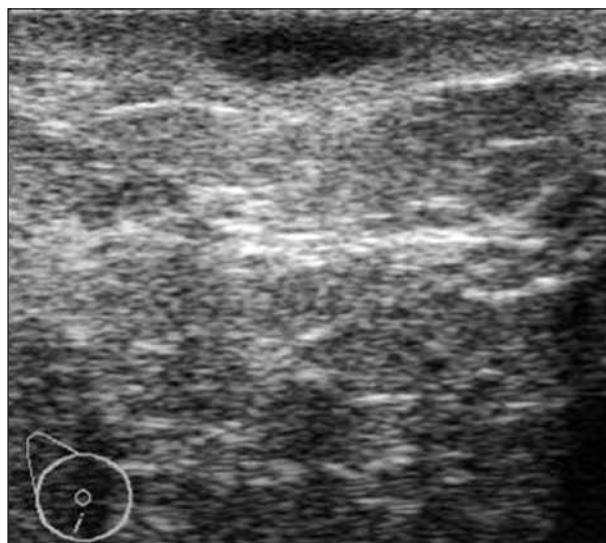
Структура метастазов в подкожной жировой клетчатке была достаточно однородной, низкой эхогенности. Отмечался эффект дистального псевдоусиления ультразвуковых волн. Часто по периферии образования нечетко визуализировался ободок (ореол) равномерной или неравномерной толщины до 0,3—1,0 см, средней или высокой эхогенности с дистальными тенями.

При инфильтрации **подкожной жировой клетчатки и кожи** опухолевый узел определялся как образование, состоящее из двух компонентов, несколько различающихся по эхогенности. Выявленные нами узлы имели неправильную форму, нечеткие границы, неровные контуры, солидную структуру. Внутрикожный компонент имел низкую эхогенность, эхогенность подлежащего компонента была средней. Граница между ними прослеживалась достаточно четко.

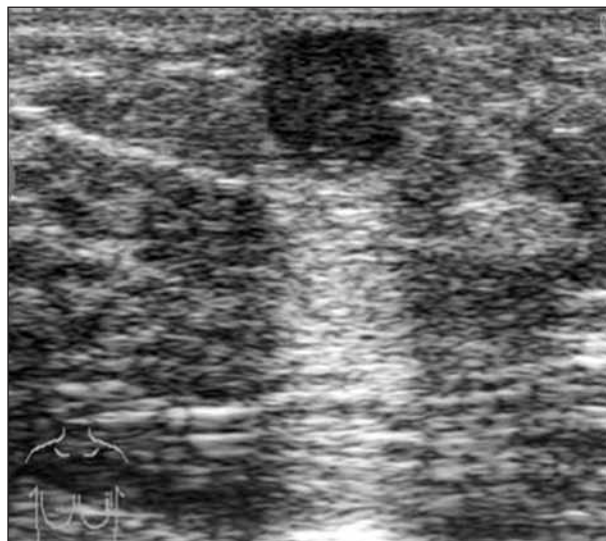
Опухолевые узлы, локализовавшиеся в **ткани молочной железы**, имели округлую или неправильную форму. Контур очагов фестончатые или бугристые, структура метастазов в железе солидная или солидно-кистозная, низкой эхогенности. Отмечался эффект дистального усиления (рис. 3).

Метастазы, прорастающие **кожу, клетчатку и ткань железы**, имели большие размеры, неправильную форму, неровные контуры, четкие (1 наблюдение) или нечеткие (2 наблюдения) границы. Структура узлов была неоднородной, солидно-кистозной, низкой эхогенности. Отмечался дистальный эффект в виде псевдоусиления ультразвуковых волн.

В 9 (56%) наблюдениях при ультразвуковом исследовании были выявлены опухолевые образования в молочной железе, которые не определялись клинически. При этом в двух из них ультразвуковым методом установлено первое прогрессирование меланомы кожи после иссечения первичной опухоли. У 14 больных с уже диагностированными метастазами другой локализации уточнена распространенность болезни, причем у четырех метастазы в области молочной железы выявлены впервые.



**Рис. 1.** Ультразвуковая томограмма молочной железы больной меланомой кожи спины. В проекции кожи визуализируется образование веретенообразной формы, однородной, гипозоногенной структуры



**Рис. 2.** Ультразвуковая томограмма молочной железы больной меланомой кожи поясничной области. В проекции подкожной жировой клетчатки визуализируется образование округлой формы, однородной, гипозоногенной структуры. Отмечается дистальное усиление ультразвуковых волн



**Рис. 3.** Ультразвуковая томограмма молочной железы больной меланомой кожи поясничной области. В проекции ткани железы визуализируется образование округлой формы, солидно-кистозной структуры. Отмечается дистальное усиление ультразвуковых волн

Размер визуализированных при ультразвуковом исследовании опухолевых узлов варьировал от 0,7 до 5,6 см.

**Обсуждение**

Метастазы меланомы кожи в области молочной железы могут локализоваться в коже, подкожной жировой клетчатке и собственно ткани молочной железы. В связи с этим ультразвуковая картина метастазов вариабельна.

Опухоль чаще имела округлую форму, неровные контуры, солидную структуру, при вовлечении ткани железы — солидно-кистозную. Эхогенность во всех наблюдениях была пониженной. Часто за опухолью отмечалось псевдоусиление ультразвуковых волн.

По данным нашего исследования, которые коррелируют с результатами других авторов [1, 10], метастазы меланомы кожи в молочной железе у большинства пациенток выявлены после диагностирования и лечения первичной опухоли, т.е. при уже установленной меланоме кожи. Тем не менее дифференциальная диагностика изменений в молочной железе связана с определенными трудностями. Ультразвуковую картину, аналогичную описанной выше, могут иметь как доброкачественные изменения (атипичные кисты, абсцессы и др.), так и другие злокачественные новообразования молочной железы. Данные ультразвуковой томографии всегда следует сопоставлять с результатами других методов, в частности, обязательно дополнять биопсией с цитологическим исследованием полученного материала.

К сожалению, анализируемые нами наблюдения относятся к метастатической меланоме кожи, при которой, как было указано выше, средняя выживаемость не превышает одного года [3, 9—11]. При этом в случае распространенных форм болезни выявление метастазов в области молочной железы существенно не повлияло на тактику лечения.

Вместе с тем, как показали наши наблюдения, ультразвуковое исследование позволяет выявить клинически не определяемые метастазы (56% наблюдений) и уточнить распространенность меланомы кожи. При этом в двух наблюдениях обнаруженные метастазы были единственным проявлением болезни.

Описанные возможности ультразвуковой томографии в выявлении метастазов меланомы кожи в области молочной железы позволяют специалистам своевременно провести диагностику, определить, с учетом всего комплекса данных, прогноз заболевания и показания к проведению хирургического вмешательства, химиотерапии, иммунотерапии или иного вида лечения.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Cangiarella J., Symmans W.F., Cohen J.M. et al. Malignant melanoma metastatic to the breast: a report of seven cases diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Cancer* 1998;84:160—2.
2. Deshpande A.H., Munshi M.M., Lele V.R., Bobhate S.K. Aspiration cytology of extramammary tumor metastatic to the breast. *Diagn Cytopathol* 1999;21:319—23.
3. Hajdu S.I., Urban J.A. Cancers metastatic to the breast. *Cancer* 1972;29:1691—6.
4. Kurul S. Diffuse microscopic in-transit metastases from malignant melanoma of the breast. *Plast Reconstr Surg* 2000;106:513—4.
5. Majeski J. Bilateral masses as initial presentation of widely metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 1999;72:175—7.
6. Plesnicar A., Kovac V. Breast metastases from cutaneous melanoma: a report of three cases. *Tumori* 2000;86:170—3.
7. Silverman J.F., Feldman P.S., Covell J.L. et al. Fine needle aspiration cytology of neoplasms metastatic to the breast. *Acta Cytol* 1987;31:291—300.
8. Sneige N., Zacharia S., Fanning T.V. et al. Fine-needle aspiration cytology of metastatic neoplasms in the breast. *Am J Clin Pathol* 1989;92:27—35.
9. McCrea E.S., Johnston C., Haney P.J. Metastases to the breast. *Am J Roentgenol* 1983;141:685—90.
10. Arora R., Robinson W.A. Breast metastases from malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1992;50:27—9.
11. Toombs B.D., Kalisher L. Metastatic disease to the breast: clinical, pathologic, and radiographic features. *Am J Roentgenol* 1977;129:673—6.



## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОТЕРМОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА РТМ-01-РЭС

Н.И. Рожкова, Н.А. Смирнова, А.А. Назаров

ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава, Москва;

Маммологический центр Росздрава, Москва

### FACTORS INFLUENCING THE EFFICIENCY OF RADIOTHERMOMETRIC BREAST MEASUREMENTS BY A PTM-01-РЭС DIAGNOSTIC UNIT

N.I. Rozhkova, N.A. Smirnova, A.A. Nazarov

Russian X-ray Radiology Research Center, Russian Agency for Health Care, Moscow; Mammology Center,

Russian Agency for Health Care, Moscow

*The authors give the results of radiothermometric studies in 79 patients with various breast diseases (6 with cancer in situ; 24 with invasive carcinoma; 15 with proliferation with atypia; 34 with other benign diseases). The radiothermometric study involved the measurement of internal breast temperatures and skin temperatures with a PTM-01-РЭС radiothermometer. Thermal changes were rated by a 6-score scale from Th0 to Th5. A relationship of the level of thermal changes to the grade of tumor malignancy and a correlation between the temperature values and the findings of color Doppler study were defined.*

*The magnitude of thermal changes was shown to be primarily determined by the grade of malignancy. The maximum thermal changes (Th5) occurred in 85% of the patients having a high malignancy grade. Pronounced thermal changes were observed in 83, 96.6, 80, and 44.5% of the patients with cancer in situ, invasive carcinoma, atypia, and ductal hyperplasia, respectively. At the same time, color Doppler study revealed no blood flow changes in any patients with cancer in situ.*

*It is concluded that the method is recommended for screening and differential diagnosis in borderline breast conditions.*

В целях реализации приказа Минздравсоцразвития России № 154 от 15.03. 2006 «О мерах по оказанию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы» необходимо ускорить внедрение новейших технологий для осуществления скрининга и уточнения дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы. Одним из методов выявления группы риска является радиотермометрия (РТМ) [1—4], не получившая ранее широкого распространения в силу целого ряда причин.

Основной целью настоящего исследования было выявление основных критериев, влияющих на диагностическую эффективность РТМ.

Основные задачи проведенных клинических испытаний:

- оценить корреляцию результатов радионуклидного исследования молочных желез, основанных на изучении васкуляризации, изменении трансмембранного потенциала, с результатами, полученными при РТМ;
- оценить корреляцию результатов цветной доплерографии молочных желез, основанных на изучении особенностей кровотока, и РТМ;
- оценить чувствительность, специфичность РТМ в зависимости от степени злокачественности опухоли.

### Материалы и методы

Клинические испытания РТМ были основаны на результатах комплексного клинкорентгеносонодоплерографического обследования 79 пациенток с различными заболеваниями молочной железы. В случаях затруднительной диагностики проводили радионуклидное исследование (маммосцинтиграфия) с препаратом технетрил и РТМ-диагностику. Для уточненной диагностики производили аспирационную биопсию современными системами пистолет—игла под рентгенологическим или сонографическим контролем. При необходимости осуществляли хирургическое лечение с послеоперационной гистологической верификацией. Это позволило провести ретроспективный анализ достоверности РТМ.

Оценка результатов осуществлялась по балльной системе: кровоток не регистрируется — 0 баллов, единичный цветовой локус — 1 балл, наличие 2—4 питающих сосудов — 2 балла, выраженный периферический кровоток — 3—4 балла.

При оценке маммосцинтиграмм ориентировались на превышение уровня накопления радиофармацевтического препарата (РФП) в очаге по сравнению с уровнем накопления в нативной ткани (КДН). Более высокие значения КДН свидетельствовали о более активных метаболических процессах в данном очаге. Ме-

таболическая активность, как правило, соответствовала злокачественному процессу, но в ряде случаев отмечалась и при некоторых доброкачественных новообразованиях.

Стадийность метаболической активности в очаге определяли по табл. 1.

Кроме качественной оценки скинтиграмм и определения КДН, оценивали превышение концентрации РФП в единице объема образования над концентрацией в аналогичном объеме окружающих тканей. При этом отношение концентраций меньше 0,7 соответствовало доброкачественному процессу.

Степень выраженности тепловых изменений оценивали по 6-балльной шкале (максимальный показатель Th5, минимальный — Th0) следующим образом:

- Th0 — практически нет тепловых изменений;
- Th1 — снижение тепловой активности тканей;
- Th2 — незначительные тепловые изменения;
- Th3 — повышенная тепловая активность без локальных очагов и без высокой термоасимметрии;
- Th4 — высокий уровень тепловой активности с наличием очаговой термоасимметрии без локального повышения температуры;
- Th5 — высокий уровень тепловой активности с наличием очаговой термоасимметрии с наличием локального повышения температуры.

Заключение считалось правильным, если у пациентки с верифицированным раком молочной железы (РМЖ) уровень тепловой активности был не ниже Th3 в соответствующей молочной железе.

Наряду с оценкой врача результаты тепловых изменений анализировались с помощью экспертной системы, встроенной в программу «РТМ-диагностика». Компьютерная программа оценивала результаты измерения температуры и давала заключение о тепловой активности тка-

ней. Заключение программы «РТМ-диагностика» считалось правильным, если у пациентки с верифицированным РМЖ результат экспертной оценки в соответствующей молочной железе был положительным.

У больных с верифицированным РМЖ степень злокачественности оценивалась после хирургического лечения.

Патоморфологическая оценка злокачественности осуществлялась по следующим критериям.

**Образование тубулярных и протокоподобных структур:**

- более 75% — 1 балл;
- от 10 до 75% — 2 балла;
- менее 10% — 3 балла.

**Число митозов (при ув. 400):**

- менее 10 митозов в 10 полях зрения — 1 балл;
- от 10 до 20 митозов в 10 полях зрения — 2 балла;
- более 20 митозов в 10 полях зрения — 3 балла.

**Клеточный полиморфизм:**

- клетки одного размера и формы, мелкие, с дисперсным распределением хроматина, без ядрышек — 1 балл;
- небольшой полиморфизм ядер, некоторое укрупнение клеток — 2 балла;
- с грубым хроматином — 3 балла.

Сумма баллов определяет степень злокачественности:

- I (низкая степень) — 3—5 баллов;
- II (умеренная) — 6—7 баллов;
- III (высокая) — 8—9 баллов.

Для рентгенологического обследования молочных желез использовали рентгеновский маммограф MammoDiagnost UC (Philips, Нидерланды); для ультразвуковых исследований — аппарат Sonoline Elegra (Siemens, ФРГ) с программным обеспечением для выполнения цветной доплерсонографии и 3D-реконструкции изображения; для выполнения инвазивных вмешательств — цифровую рентгеновскую установку Senovizion (GE, США), рентгеновский маммографический аппарат MammoDiagnost 3000 со стереотаксической приставкой Cytoguide (Philips, Нидерланды); для маммосцинтиграфии — гамма-камеру Millenium (GE, США); для радиотермометрических измерений — диагностический комплекс РТМ-01-РЭС с высокочастотным датчиком и помехозащищенной антенной (Фирма РЭС, Россия).

Таблица 1. Стадийность метаболической активности

Уровень превышения накопления, %	Качественная оценка скинтиграмм	
	доброкачественные процессы	злокачественные процессы
Менее 10	0	0
10—25	1	5
25—50	2	6
50—75	3	7
Более 75	4	8

Обследованы 79 пациенток. По данным ретроспективного анализа у 30 обнаружен гистологически верифицированный РМЖ (табл. 2). С учетом результатов гистологического и цитологического исследований пациентки были разделены на 4 группы в зависимости от нозологической формы заболевания и результатов цитологического исследования: простая протоковая гиперплазия — 23, фиброаденома — 11, пролиферация эпителия, атипичные клетки — 15, РМЖ — 30.

Из 30 больных РМЖ у 6 (20%) был неинвазивный рак.

У 15 (50%) пациентов была отмечена умеренная степень злокачественности, у 9 (30%) — низкая, у 6 (20%) — высокая.

Всем пациенткам была проведена диагностика на стандартизованном штатном оборудовании. В случаях затруднительной дифференциальной диагностики при рентгеновской маммографии, УЗИ, пункционной биопсии и пр. назначали радионуклидное исследование (маммосцинтиграфию) и РТМ. При необходимости больные направлялись на хирургическое лечение с окончательным гистологическим заключением о степени злокачественности опухоли.

РТМ проводили в горизонтальном положении больной, обнаженной по пояс. Пока заполнялась регистрационная карта, кожные покровы пациентки охлаждались естественным образом. Далее осуществляли замер температуры по восьми точкам, пропорционально разделяющим виртуальную окружность молочной железы [5, 6]: на сосках, в области аксиллярных лимфатических узлов и двух базовых точек, укладываемых на прямую, разделяющую одну молочную железу от другой. Для замеров использовали 2 датчика. Один датчик представлял собой радиоантенну и осуществлял замер излучений в глубоко залегающих участках молочной железы, второй датчик — с поверхности кожи.

Анализ результатов заключался в сопоставлении полученных значений температур в контралатеральных участках, оценке средних значений температур со всех точек,

Таблица 2. Распределение пациентов в соответствии с гистологической характеристикой рака

Тип рака	Число больных	
	абс.	%
Неинвазивный рак	6	20
в том числе:		
протоковый рак <i>in situ</i>	2	7
дольковый рак <i>in situ</i>	1	3
неинвазивный протоковый рак	3	10
Инфильтративный протоковый рак	15	50
Инфильтративный дольковый рак	2	7
Другие типы рака	7	23
Итого...	30	100

а также в сопоставлении данных, полученных на разных датчиках.

### Результаты исследований

После сопоставления данных комплексного обследования с результатами РТМ и других методов исследования проводили сравнительный анализ эффективности с учетом особенностей каждого из методов, отражающих либо статичную морфологическую характеристику тканей (маммография, УЗИ), либо процесс, в том числе бесконтрольное деление клеток при злокачественных процессах (РТМ). Так, чувствительность РТМ-заключений врача составила 96,6%, показатель эффективности в выявлении РМЖ (точность) — 79,2%. Чувствительность компьютерной программы (экспертной системы) составила 87%, эффективность — 88,6%, специфичность — 90,5%. Таким образом, заключения врача имели более высокую чувствительность (главный критерий при скрининге), а заключения компьютерной экспертной системы — более высокую специфичность.

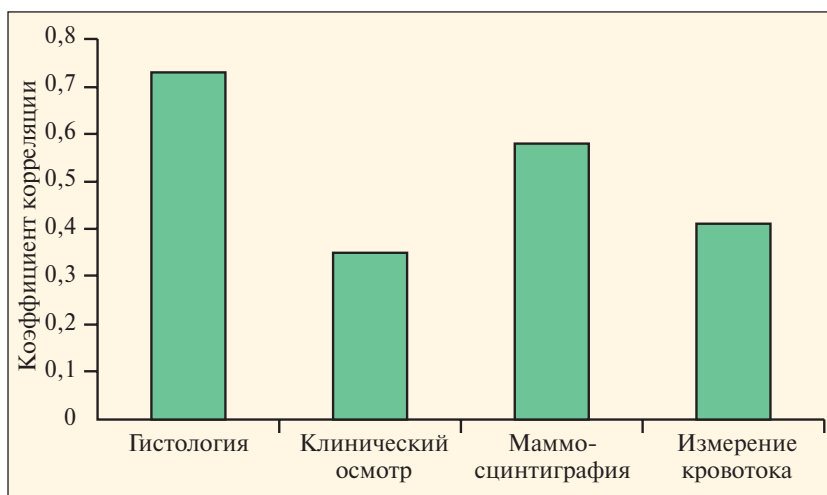


Рис. 1. Корреляция РТМ-заключений с другими методами исследования

Таблица 3. Зависимость результатов РТМ-диагностики от степени злокачественности опухоли (%)

Результат РТМ	Степень злокачественности		
	низкая	умеренная	высокая
Th2	11,1	0	0
Th3	44,4	9,1	16,7
Th4	11,1	63,6	0
Th5	33,3	27,3	83,3
Всего...	100	100	100

Отдельно была произведена оценка чувствительности РТМ для диагностики рака *in situ*. Для РТМ-заключения программы чувствительность составила 80%. Чувствительность заключений врача составила 83%. При корреляционном анализе данных РТМ с остальными методами выявлены соотношения, представленные на рис. 1.

Согласно теоретическим предпосылкам, на изменение температуры, определяемой радиодатчиком, может влиять изменение электростатических свойств тканей [7, 8]. Поэтому наибольшей корреляции РТМ мы ожидали с данными, полученными при маммосцинтиграфии. Этот прогноз мы делали на основании того, что более высокое накопление РФП наблюдается в клетках с высоким отрицательным трансмембранным потенциалом, т.е. в тканях, где электростатические свойства отличаются от свойств неизмененной ткани. Из рис. 1 видно, что в группе с верифицированным РМЖ максимальные значения коэффициента корреляции были между РТМ, данными гистологического исследования и маммосцинтиграфии.

Тщательный анализ показал, что степень накопления РФП при маммосцинтиграфии за-

висела преимущественно от васкуляризации опухоли. В этой связи корреляцию РТМ с маммосцинтиграфией следует рассматривать как корреляцию РТМ и интегрального параметра, включающего кровоснабжение и изменение трансмембранного потенциала клетки, т.е., скорее всего, основным критерием, влияющим на эффективность диагностики РТМ, является наличие электростатических изменений среды. Следует отметить, что в 66% случаев у пациентов с неинвазивным раком и раком *in situ* дооперационный диагноз был «фибросклероз», при этом ни у одной из пациенток не было зафиксировано повышение скорости кровотока.

Вместе с тем у 83% пациенток с неинвазивным раком и раком *in situ* имела место повышенная тепловая активность ткани. У половины пациенток были отмечены очень значительные тепловые изменения (Th5 и Th4). Это позволяет утверждать, что повышение температуры при РМЖ может предшествовать начальным симптомам усиления кровотока. Отсутствие изменений кровотока не доказывает отсутствия тепловых изменений.

Для 23% больных РМЖ РТМ была единственным методом, который дал правильное предварительное заключение о характере патологии.

При предварительных клинических испытаниях было высказано предположение, что температурные изменения для быстрорастущих опухолей предшествуют изменению кровотока. В то же время экспериментальных данных, подтверждающих эту гипотезу, нет. В связи с этим представляло интерес продолжение подобных исследований. Результаты настоящих исследований являются экспериментальным подтверждением выдвинутой ранее гипотезы.

Кроме того, высокая корреляция тепловой активности со степенью злокачественности [9, 10] позволяет предположить, что РТМ позволяет регистрировать слабые излучения (или их гармоники), происходящие в процессе деления клеток (слабые надфоновые электромагнитные излучения). В рамках данного исследования удалось зафиксировать

Результаты настоящих исследований являются экспериментальным подтверждением выдвинутой ранее гипотезы.

Кроме того, высокая корреляция тепловой активности со степенью злокачественности [9, 10] позволяет предположить, что РТМ позволяет регистрировать слабые излучения (или их гармоники), происходящие в процессе деления клеток (слабые надфоновые электромагнитные излучения). В рамках данного исследования удалось зафиксировать

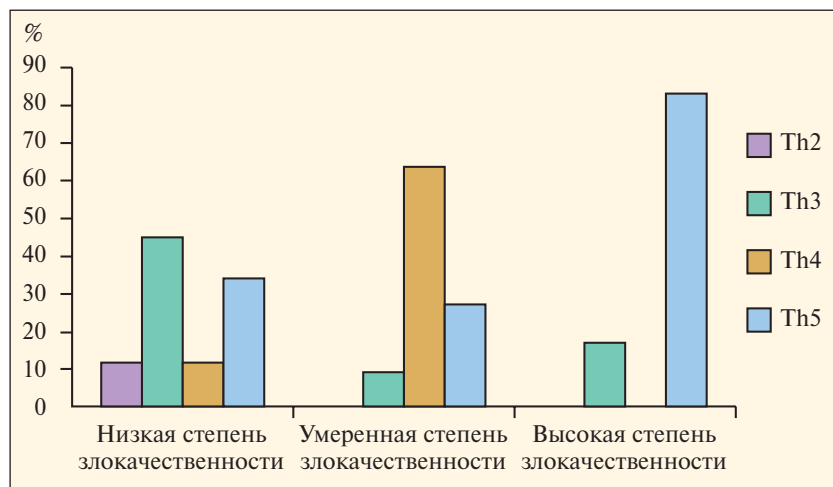


Рис. 2. Зависимость тепловых изменений от степени злокачественности опухоли

наибольшую корреляцию показателей РТМ со злокачественностью новообразования.

В табл. 3 и на рис. 2 представлены результаты РТМ-диагностики в зависимости от степени злокачественности опухоли.

Из рис. 2 видно, что высокой степени злокачественности соответствуют очень сильные тепловые изменения — Th5 (83%), низкой — Th3 (44%), умеренной — Th4 (64%). Таким образом, полученные результаты показывают, что при опухолях высокой степени злокачественности сильные тепловые изменения отмечаются всегда, в то время как при низкой степени злокачественности — лишь у 33% пациентов.

Следует отметить, что при высокой степени злокачественности у всех пациентов имеются существенные изменения кровотока и высокий уровень накопления РФП. При высокой степени злокачественности опухоли все три метода показывают существенные изменения показателей.

Очевидно, что именно опухоли с низкой степенью злокачественности вызывают основные трудности при РТМ-диагностике, оценке изменения кровотока и маммосцинтиграфии. В частности, для опухолей с низкой степенью злокачественности чувствительность маммосцинтиграфии составляет 62,5%, а изменения кровотока — 37,5%.

Следует отметить, что у 80% пациентов с повышенной пролиферацией и атипией клеток имеет место существенное изменение тепловой активности тканей. Можно сделать вывод, что тепловые изменения молочных желез появляются на стадии повышенной пролиферации и атипии, когда имеется высокий риск малигнизации.

Высокая специфичность РТМ-результатов экспертной системы (70% для пациентов группы риска и 90% для очаговой гиперплазии) дают основание для оптимизма и в случаях подозрения на высокий риск малигнизации.

### Выводы

РТМ фиксирует изменения температуры внутри молочной железы и на поверхности кожи, отражающие функциональные процессы в молочных железах.

У 96,6% больных РМЖ отмечаются существенные тепловые изменения.

При неинвазивном раке и раке *in situ* у 83% пациенток проявляются тепловые изменения молочных желез, фиксирующиеся с помощью РТМ-01-РЭС, а в 50% случаев неинвазивный рак и рак *in situ* сопровождаются очень сильными тепловыми изменениями (Th5).

Тепловые изменения при РМЖ фиксируются и при отсутствии изменения кровотока.

На стадии атипичных изменений и повышенной пролиферации клеток у 80% пациенток проявляются тепловые изменения молочных желез, фиксируемые с помощью РТМ-01-РЭС.

У 44,5% пациенток с простой протоковой гиперплазией клеток имеются значительные тепловые изменения.

Использование компьютерной обработки результатов позволяет повысить специфичность РТМ (90% при простой протоковой гиперплазии, 70% — при пролиферации и атипии) при чувствительности 87%.

При высокой степени злокачественности опухоли преобладают максимальные тепловые изменения (Th5), при умеренной — Th4, при низкой степени злокачественности больше половины пациентов имеют показатель Th3 и Th2.

РТМ позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск малигнизации, нуждающихся в комплексном обследовании.

### Заключение

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать РТМ для скрининга и дифференциальной диагностики при пограничных состояниях молочной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Barrett A.H., Myers Ph. C., Sadovsky N.L. Microwave Thermography in the Detection of Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134:365—8.
2. Рахлин В.Л., Алова С.Е. Радиотермометрия в диагностике патологии молочных желез, гениталий, предстательной железы и позвоночника. Препринт № 253. Горький, НИРФИ; 1988.
3. Поляков В.М., Шмаленьюк А.С. СВЧ-термография и перспективы ее развития. *Электроника СВЧ* 1991;8(1640).
4. Gorbach S.G. Vsnin non-Invasive Monitoring of Body Internal Temperature Using a Passive Microwave Radiometer. Physiology and pharmacology of temperature regulation. Phoenix, Arizona, USA; March 3—6 2006.
5. Carr K.L. Microwave radiometry: it's importance to the detection of cancer. *IEEE MTT* 1989;37(12).
6. Вайсблат А.В. Медицинский радиотермометр. Биомед технол и радиоэлектроника 2001;(8).
7. Ludeke K.M., Kohler J., Kanzenbach J. A new radiation balance microwave thermograph for simultaneous and independent temperature and emissivity measurements. *J Microwave Power* 1979;14(2):117—21.
8. Троицкий В.С. К теории контактных радиотермометрических измерений внутренней температуры тел. *Изв вузов. Сер. Радиофизика* 1981;24(9):1054.
9. Gautherie M. Temperature and blood flow patterns in breast cancer during natural evolution and following radiotherapy. *Prog Clin Biol Res* 1982;107:21—64.
10. Gautherie M., Gros C.M. Breast thermography and cancer risk prediction. *Cancer* 1980;45:51—6.

## СОЧЕТАННАЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ И ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Слонимская, А.В. Дорошенко, Е.Ю. Гарбуков, Н.А. Красулина, Ю.Л. Кокорина,  
Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, Ж.А. Жогина, Ю.Н. Струков, В.М. Одышев  
НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН; кафедра онкологии СибГМУ, Томск

COMBINED INTRAOPERATIVE AND TELERADIOTHERAPY IN THE ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF BREAST  
CANCER

Ye.M. Slonimskaya, A.V. Doroshenko, Ye.Yu. Garbukov, N.A. Krasulina, Yu.L. Kokorina,  
L.I. Musabayeva, V.A. Lisin, Zh.A. Zhogina, Yu.N. Strukov, V.M. Odyshev

Research of Oncology, Tomsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences;  
Department of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk

*The paper provides the results of organ-preserving treatment for breast cancer, which comprises an economic surgical operation and intraoperative irradiation, followed by gamma-teletherapy. It characterizes the specific features of surgery, analyzes radiotherapy-associated complications, and evaluates cosmetic results.*

Увеличение числа больных с ранними формами рака молочной железы (РМЖ) привело к росту количества органосохраняющих операций, что позволило существенно улучшить качество жизни этого контингента пациенток. В то же время одной из основных проблем органосохраняющего лечения является более высокий риск развития местных рецидивов (8—27%) по сравнению с таковым после радикальной мастэктомии (1—12%) [1, 2].

Предоперационная химиолучевая терапия позволяет значительно снизить количество местных рецидивов после экономных операций, что подтверждено результатами рандомизированных исследований [3]. Традиционно курс адьювантной лучевой терапии (АЛТ) включает в себя дистанционную гамма-терапию на область оставшейся молочной железы разовой очаговой дозой (РОД) 1,8—2 Гр 5 раз в неделю до СОД 50—55 Гр и электронную терапию ложа опухоли РОД 2—4 Гр до СОД 10—16 Гр. Облучение зон регионарного лимфооттока выполняется по показаниям — при метастатическом поражении аксиллярных лимфатических узлов и локализации опухоли во внутренних квадрантах молочной железы.

В некоторых случаях использование АЛТ может осложниться развитием эритемы, сухого и влажного эпидермита, фиброза в зоне облучения и даже образованием лучевых язв, что нивелирует косметические результаты [4]. В связи с этим в настоящее время продолжается поиск новых, более эффективных методов локального воздействия, одним из которых является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ).

Первая публикация об использовании ИОЛТ при лечении РМЖ относится к концу 1980-х годов [5]. Исследование проводилось в медицинском

колледже Огайо, США, в него были включены 20 пациенток. После лампэктомии и аксиллярной лимфаденэктомии на область удаленной опухоли проводили лучевую терапию в дозе 10 или 15 Гр с использованием энергии пучка электронов 6, 9, 12 и 16 мэВ. В послеоперационном периоде проводился курс дистанционной лучевой терапии в дозе 45—50 Гр на оставшуюся часть молочной железы. Авторы не отметили каких-либо осложнений, связанных с ИОЛТ, в раннем послеоперационном периоде и получили хорошие косметические результаты. В течение 5 лет наблюдения местных рецидивов не возникло. Подобные исследования проводились и в других научных центрах Франции, Италии, Германии, Швейцарии, при этом использовались различные энергии и дозы облучения. Так, в некоторых онкологических учреждениях для проведения ИОЛТ применяли рентгеновское излучение в дозах 50—200 кВ [6, 7]. Интересно отметить, что был проведен ряд исследований, в которых ИОЛТ использовали и в качестве единственного вида лучевой терапии у больных РМЖ после выполнения органосохраняющей операции [6, 8].

По мнению большинства исследователей, очевидным преимуществом ИОЛТ является то, что непосредственно во время хирургического вмешательства источник излучения можно наиболее точно подвести к ложу опухоли, вследствие чего удастся избежать воздействия облучения на кожу, подкожную клетчатку, уменьшить риск развития фиброза и сохранить косметический результат [8, 9]. Кроме того, ИОЛТ позволяет несколько сократить сроки проведения АЛТ.

И все же несмотря на довольно большой накопленный мировой опыт по проведению ИОЛТ при органосохраняющих операциях у больных

РМЖ (общее количество больных приближается к 1000), единой точки зрения в отношении выбора вида, дозы облучения, эффективности этого метода лечения, характера осложнений, возможности сочетания с АЛТ нет [10].

В НИИ онкологии накоплен большой и довольно успешный опыт проведения ИОЛТ при злокачественных новообразованиях различных локализаций. Отмечено увеличение сроков безрецидивной выживаемости при лечении опухолей области головы и шеи, опорно-двигательного аппарата, рака легкого, желудка. С 2005 г. в НИИ онкологии выполняется программа органосохраняющего лечения больных РМЖ с применением ИОЛТ и АЛТ.

Целью нашего исследования явилась оценка влияния ИОЛТ на ход операции, характер послеоперационных осложнений, косметический эффект после органосохраняющих операций с применением сочетанной лучевой терапии (ИОЛТ и АЛТ) у больных РМЖ.

В исследование включены 48 пациенток с РМЖ T1–2N0–3M0 в возрасте 20–69 лет. В предоперационном периоде 27 (56,25%) пациенток прошли курсы химиотерапии по схемам FAC, CAF. Объем операции был следующим: 14 больным выполнена секторальная резекция с аксиллярной лимфаденэктомией, 30 — радикальная резекция молочной железы, 4 — радикальная резекция с одномоментной пластикой молочной железы торакодорсальным лоскутом. ИОЛТ выполнялась на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э пучком электронов в дозе 10 Гр на ложе удаленной опухоли (см. рисунок). В послеоперационном периоде проводилась АЛТ в СОД 45–50 Гр на оставшуюся молочную железу. Зоны регионарного лимфооттока облучали при наличии метастатического поражения лимфатических узлов СОД 40–44 Гр. Курсовая доза смешанного облучения (ИОЛТ и АЛТ) составила 60 Гр. По показаниям проводились курсы химио- и гормонотерапии. Максимальный срок наблюдения за больными составил 19 мес.

Во время хирургического вмешательства каких-либо осложнений, связанных с проведением сеанса ИОЛТ, отмечено не было. Можно говорить лишь о незначительном увеличении продолжительности операции, поскольку вся процедура, связанная с установкой коллиматора и проведением облучения, занимает не более 15 мин.

В послеоперационном периоде на 3–7-е сутки у 56,25% пациенток развился умеренный отек

области послеоперационного рубца, который самостоятельно прошел через 2–4 нед без дополнительного лечения. Незначительная гиперемия в области рубца сохранялась у 29,16% больных в течение 2–3 нед после операции.

Из осложнений было отмечено образование лигатурных свищей в области послеоперационного рубца молочной железы у 6,25% больных на 10–12-е сутки после операции, по поводу чего проводилась санация. Формирование свища сложно отнести на счет ИОЛТ и, скорее, это можно связать с реакцией местных тканей на шовный материал. У четырех пациенток, которым была выполнена пластика молочной железы, послеоперационный период протекал без особенностей, заживление раны происходило первичным натяжением.

При анализе реакций и осложнений, связанных с проведением курса АЛТ на молочную железу, было отмечено, что у 4,16% пациенток через 2 нед появились выраженная гиперемия и отек молочной железы, сохранявшиеся в течение 2,5 мес, в связи с чем курс лечения прерывался, проводилась лазеротерапия с хорошим эффектом. У 54,16% пациенток было отмечено появление умеренного отека и гиперемии молочной железы, которые разрешились самостоятельно через 3–4 мес и не ухудшили косметических результатов лечения. В 4,16% случаев развились гнойные осложнения (воспаление в области послеоперационного рубца молочной

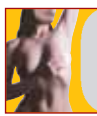


Малогабаритный бетатрон МИБ-6Э с коллиматором 7 × 11 см

железы и аксиллярной серомы) через 2 мес после завершения АЛТ, по поводу чего выполнено вскрытие и дренирование гнойных полостей, проводилась противовоспалительная терапия. Через 1 мес после окончания АЛТ у 47,91% пациенток развился умеренный фиброз в области послеоперационного рубца, который прошел через 6–12 мес.

Прогрессирование заболевания — множественные метастазы в легкие — выявлено у 1 (2,08%) больной РМЖ T2N3M0 через 7 мес после операции, что связано с исходно большой распространенностью опухолевого процесса, которая не была диагностирована до начала лечения.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что использование ИОЛТ в дозе 10 Гр не оказывает отрицательного влияния на течение операции, послеоперационного периода. Количество осложнений, связанных с проведением сочетанной лучевой терапии (ИОЛТ и АЛТ), было невелико, при этом у всех больных сохранился хороший косметический результат.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Van Dongen J., Voogd A., Fentiman I. et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1143—50.
2. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227—32.
3. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233—41.
4. Бардычев М.С., Пасов В.В. Лечение вторичных лучевых повреждений после комбинированного лечения рака молочной железы. *Рос онкол журн* 1998;(1):18—21.
5. Dobelbower R., Merrick H., Eltaki A. et al. Intraoperative electron beam therapy and external photon beam therapy with lumpectomy as primary treatment for early breast cancer. *Ann Radiol (Paris)* 1989;32:497—501.
6. Lesti G., De Felice A., DiLuzio S. et al. Breast-conserving surgery with intraoperative radiotherapy in single dose of 21 Gy. Preliminary report. In: *International Society of Intraoperative Radiotherapy. Annual Meeting. Aachen, Germany, September 14, 2002. abstr 11.4.*
7. Kraus-Tiefenbacher U., Scheda A., Steil V. et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system. *Tumori* 2005;91:339—45.
8. Veronesi U., Gatti G., Luini A. et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg* 2003;138:1253—6.
9. Reitsammer R., Peintinger F., Sedlmayer F. et al. Intraoperative radiotherapy given as a boost after breast-conserving surgery in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2002;38:1607—10.
10. Cuncins-Hearn A., Saundres C., Walsh D. et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:271—80.

## ПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ЭНДОКРИНОТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ (ЭР+) РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, Е.К. Жильцова, В.Г. Иванов, А.А. Божок, Р.М. Палтуев, О.А. Мельникова, А.А. Клетцель, П.В. Криворотко, Р.В. Донских, И.А. Кочетова, А.О. Дамения, К.Ю. Зернов, Д.А. Воскресенский, Л.М. Берштейн**

*НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург*

### *DIRECT COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF NEOADJUVANT ENDOCRINE THERAPY AND CHEMOTHERAPY IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE-DEPENDENT (ER-POSITIVE) BREAST CANCER*

*V.F. Semiglazov, V.V. Semiglazov, G.A. Dashyan, Ye.K. Zhiltsova, V.G. Ivanov, A.A. Bozhok, R.M. Paltuyev, O.A. Melnikova, A.A. Klettsel, P.V. Krivorotko, R.V. Donskikh, I.A. Kochetova, A.O. Damenia, K.Yu. Zernov, D.A. Voskresensky, L.M. Bershtein*  
*Prof. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg*

*This randomized phase II study evaluated the efficiency of neoadjuvant chemotherapy (doxorubicin + taxol) versus endocrine treatment with aromatase inhibitors (exemestane and anastrozole) in postmenopausal women with ER-positive and/or PgR-positive breast cancer. Preoperative neoadjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors proved not to be toxic, which leads to the same rate of tumor regression as that after chemotherapy and to the performance of breast-preserving operations in patients with ER-positive and/or PgR-positive tumors.*

### **Введение**

Предоперационная неoadъювантная химиотерапия, включающая доксорубин и/или таксаны, является эффективным лечением больных местнораспространенным раком молочной железы (РМЖ), увеличивающим частоту органосохраняющих операций и долю пациентов, у которых впоследствии не было выявлено метастазов в подмышечных лимфатических узлах. Неoadъювантная химиотерапия позволяет также оценить потенциальный ответ опухоли на исследуемый химиопрепарат, что может влиять на выбор варианта адъювантной (послеоперационной) терапии. Данные крупных исследований II и III фазы применения химиотера-

пии продемонстрировали, что дооперационное лечение в течение 3—4 мес может быть назначено без риска снижения эффективности местно-регионарного контроля и долгосрочной выживаемости [1, 2].

По результатам некоторых ранних нерандомизированных и рандомизированных исследований была выдвинута гипотеза о том, что предоперационная системная терапия может увеличивать безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с адъювантной терапией, но дизайн не всех этих исследований предполагал прямое сравнение предоперационной химиотерапии с послеоперационной химиотерапией [3, 4]. В 1988 г. В. Fisher и соавт. сообщили результаты крупного проспек-

тивного рандомизированного исследования (NSABP B-18), сравнивающего эффективность четырех курсов химиотерапии по схеме АС (доксорубицин + циклофосфан) до и после операции [5, 6]. Безрецидивная и общая выживаемость в обеих группах была практически идентичной. Проект В-18 показал, что клинический и морфологический регресс опухоли является предсказывающим фактором общей выживаемости.

Как и в других сообщениях, несмотря на 36% полный клинический ответ (ПКО), только у 13% больных наблюдался полный морфологический ответ (ПМО), характеризующийся отсутствием инвазивной опухоли в молочной железе [5, 6].

Метаанализ 9 рандомизированных исследований (не включающих применение таксанов) показал равноценность неoadъювантной и адъювантной терапии больных РМЖ в отношении общей и безрецидивной выживаемости [7]. Исследование NSABP B-27 оценивало эффект добавления таксанов (доцетаксела) после 4 циклов неoadъювантной химиотерапии по схеме АС (доксорубицин + циклофосфан) у больных с операбельным РМЖ по клиническому и морфологическому ответу, а также по показателям безрецидивной и общей выживаемости [8].

Добавление доцетаксела к схеме АС несколько увеличило безрецидивную выживаемость. Неoadъювантное (но не адъювантное) дополнительное применение доцетаксела достоверно улучшало безрецидивную выживаемость больных с клиническим частичным регрессом опухоли после химиотерапии по схеме АС. Морфологический полный регресс опухоли, который в 2 раза чаще наблюдался при неoadъювантном применении доцетаксела (13 против 26%), являлся достоверным фактором прогноза высокой общей выживаемости [8].

Тем не менее предоперационная химиотерапия может быть менее эффективной у постменопаузальных больных с гормонозависимым (ЭР+ и/или ПР+) РМЖ, по крайней мере при использовании антрациклинов или таксаносодержащих режимов [9, 10]. В работе М. Colleoni и соавт. [9] частота ПМО на химиотерапию у больных, опухоли которых не содержали рецепторов эстрогенов и прогестеронов, была значительно выше, чем у пациенток, у которых опухоли имели любой (даже низкий) уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов. В исследовании ЕСТО (European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer) полный морфологический ответ после неoadъювантной химиотерапии наблюдался у 42% женщин с ЭР-отрицательными опухолями против 12% в группе больных с гормонозависимыми (ЭР+) опухолями [10, 11].

Это наблюдение подтверждается многочисленными исследованиями неoadъювантных режимов, указывающими на то, что гормононезависимые (ЭР-) опухоли более чувствительны к химиотерапии, чем гормонозависимые (ЭР+) [9—11].

Хотя неoadъювантная эндокринотерапия не была изучена так интенсивно, как неoadъювантная химиотерапия, результаты все же сопоставимы, за исключением частоты органосохраняющих операций, по-видимому, из-за включения в исследования неoadъювантной эндокринотерапии пожилых больных [12]. В нескольких исследованиях II фазы продемонстрирована целесообразность разных видов эндокринотерапии у пожилых больных с местно-распространенным РМЖ [13, 14]. Большинство исследователей сообщают о более редком объективном «ответе» опухоли на лечение и частоте ПМО (50—70% и < 5—10% соответственно), чем после неoadъювантной химиотерапии [15].

В исследовании D. Cameron и соавт. [13] не выявлено различий общей выживаемости между группами, получившими первоначально неoadъювантную эндокринотерапию, а затем химиотерапию в сравнении с одной химиотерапией. Кроме того, степень регресса метастазов в подмышечных лимфатических узлах после неoadъювантного лечения была одинаковой независимо от вида неoadъювантного лечения (эндокринотерапия или химиотерапия). Тем не менее данные наблюдения позволяют отдать предпочтение первичной эндокринотерапии (одной или в комбинации с химиотерапией) у больных, опухоли которых богаты рецепторами стероидных гормонов (ЭР+/ПР+). Другие исследователи изучали эффективность тамоксифена в неoadъювантном режиме у больных моложе 70 лет с ЭР+ и/или ПР+ РМЖ и размерами опухоли более 3 см. После медианы наблюдения 83 мес среднее время безрецидивной выживаемости превысило 88 мес, а общая выживаемость — 102 мес [16].

В трех рандомизированных исследованиях оценивалась роль неoadъювантной эндокринотерапии в сравнении с неoadъювантной лучевой терапией и хирургическим лечением [14, 17, 18]. Ни одно из этих исследований не показало различий в общей выживаемости между разными группами лечения, хотя сообщается об умеренной отсрочке появления отдаленных метастазов в группе больных, получавших неoadъювантно тамоксифен в одном из исследований [18]. Клиническое испытание с длительным периодом наблюдения (более 5 лет) показало увеличение частоты местных рецидивов при неoadъювантном лечении тамоксифеном (61 против 31%,  $p < 0,0001$ ), но в исследование были включены больные с опухолями небольших размеров ( $T < 5$  см), в отличие от двух других исследований, что затрудняет прямое сравнение [18].

Для женщин с гормонозависимой (ЭР+ и/или ПР+) опухолью, у которых желательнее избежать токсичности, связанной с химиотерапией, альтернативой является предоперационная эндокрино-

терапия [19, 20]. У пожилых женщин в постменопаузе с сопутствующими заболеваниями и гормоночувствительными опухолями использование нетоксичной хорошо переносимой предоперационной эндокринотерапии иногда обеспечивает возможность выполнения органосохраняющей операции. У этих пациенток прием ингибиторов ароматазы в течение 3–4 мес является более эффективным, чем прием тамоксифена [15, 21].

В нашем исследовании впервые напрямую сравнивается эффективность неoadъювантной эндокринотерапии с неoadъювантной цитотоксической химиотерапией у больных с гормоночувствительным (ЭР+ и/или ПР+) РМЖ.

**Материалы и методы**

Это II фаза открытого рандомизированного исследования эффективности ежедневного применения ингибиторов ароматазы (экземестан или анастрозол в течение 3 мес) в сравнении с химиотерапией (доксорубицин и паклитаксел, 4 курса с интервалом 3 нед) у постменопаузальных больных с ЭР-положительным РМЖ. Дизайн исследо-

вания представлен на рис. 1. Заранее было получено разрешение местного Этического комитета на проведение исследования, все больные подписали информированное согласие на участие в нем.

Включенные больные были распределены в соотношении 1:1 согласно предопределенной блочной рандомизации на получение эндокринотерапии или химиотерапии. Тот же самый метод рандомизации использовался для распределения больных в группе эндокринотерапии на лечение экземестаном или анастрозолом. По результатам рандомизации больные перед операцией получили или экземестан по 25 мг, или анастрозол по 1 мг ежедневно в течение 3 мес, или комбинированную химиотерапию (доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup> и паклитаксел 200 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 нед, 4 цикла). Хирургическое вмешательство выполнялось через 3 мес от начала лечения. Больные, у которых опухоли не прогрессировали по истечении 3 мес эндокринотерапии или 4 курсов химиотерапии, оценивались как завершившие исследование и были направлены для хирургического лечения.

Послеоперационное лечение каждого пациента проводилось по усмотрению исследователя. Как правило, рекомендовался прием тамоксифена в течение 5 лет. Все пациенты были прослежены до развития местных рецидивов и отдаленных метастазов.

В соответствии критериям включения к участию приглашались больные в постменопаузальном периоде с ранее не леченным гистологически подтвержденным первичным инвазивным ЭР+ и/или ПР+ РМЖ с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 6 мес. Все опухоли были ПА–ПВ стадий (T2–4N0–2M0) без отдаленных метастазов.

Постменопаузальный статус определяли как отсутствие менструации за последний год у женщин старше 55 лет; аменорею более 1 года у женщин моложе 55 лет и постменопаузальный уровень гонадотропинов (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны более 40 МЕ/л) или постменопаузальный уровень эстрадиола (менее 5 нг/дл), или состояние после двусторонней овариэктомии.

ЭР- и ПР-статус оценивали иммуногистохимическим методом по шкале Allred (содержа-



Рис. 1. Схема исследования

ние малигнизированных эпителиальных клеток более 10%) или биохимическим методом с применением активированного угля, покрытого декстраном. Размеры опухоли определяли с помощью клинического осмотра, маммографии или ультразвукового исследования.

Все больные имели документально подтвержденную адекватную костно-мозговую (количество лейкоцитов более  $3,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов более  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и уровень гемоглобина выше 110 г/дл), почечную (уровень креатинина ниже 120 мкмоль/л) и печеночную функции (содержание билирубина менее 25 мкмоль/л, активность АСТ и АЛТ менее 60 ЕД/л).

Критериями исключения являлись предшествующая эндокринотерапия или химиотерапия, неконтролируемые заболевания сердца, билатеральная или воспалительная форма РМЖ или наличие других злокачественных заболеваний (за исключением карциномы шейки матки с конизацией *in situ*, базального или плоскоклеточного рака кожи при условии надлежащего лечения). Параллельное введение других противоопухолевых препаратов не допускалось, а гормональная заместительная терапия должна была быть прекращена по крайней мере за 2 нед до начала исследования.

Во время первого визита были собраны демографические данные и история болезни для каждой больной. Больным проводили клинический осмотр с анализом текущего состояния, диагноза рака и менопаузального статуса. Клиническую стадию опухоли определяли путем измерения первичной опухоли молочной железы и подмышечных лимфатических узлов (если применимо) с помощью клинического исследования. Также выполняли маммографию, УЗИ молочной железы и забор материала для определения ЭР/ПР-статуса. По условиям исследования перед началом лечения выполнялась трепанобиопсия.

В ходе ежемесячных клинических осмотров оценивали ответ опухоли согласно критериям ВОЗ. Ответ опухоли также оценивали с помощью УЗИ в конце 2-го и 3-го месяцев. Если имелись подозрения на раннюю прогрессию, то УЗИ выполняли в конце 1-го месяца. При заключительном визите выполняли УЗИ, маммографию, оценивали операбельность.

Также при ежемесячном посещении регистрировали не-

желательные явления и сопутствующие препараты/терапию. Нежелательные явления градировались согласно общим критериям Национального института рака для нежелательных явлений, версия 3 [22]. Регистрацию ЭКГ, клинический осмотр и измерение фракции выброса левого желудочка выполняли до начала лечения и после каждого курса химиотерапии с помощью синхронизированной ангиографии (multigated angiogram) или эхокардиографии на одном и том же аппарате, используемом в течение всего исследования, индивидуально для каждого пациента.

Основной целью исследования была оценка величины общего объективного ответа (степени регрессии) опухоли с помощью клинического метода (пальпации). Вариантами ответа опухоли были полный ответ (100% регресс — ПО), частичный ответ (регресс более 50% — ЧО), отсутствие изменений — стабилизация (СЗ), прогрессирование заболевания (ПЗ). Выявление при пальпации пораженного метастатического лимфатического узла при ПКО в молочной железе расценивалось как ЧО.

Второстепенными целями исследования были определение частоты выполнения органосохраняющих операций и оценка объективного ответа с помощью маммографии и УЗИ через 3 мес от начала лечения.

Операционные препараты молочной железы и подмышечных лимфатических узлов были тщательно исследованы для оценки величины патоморфологического регресса опухоли. Больные без

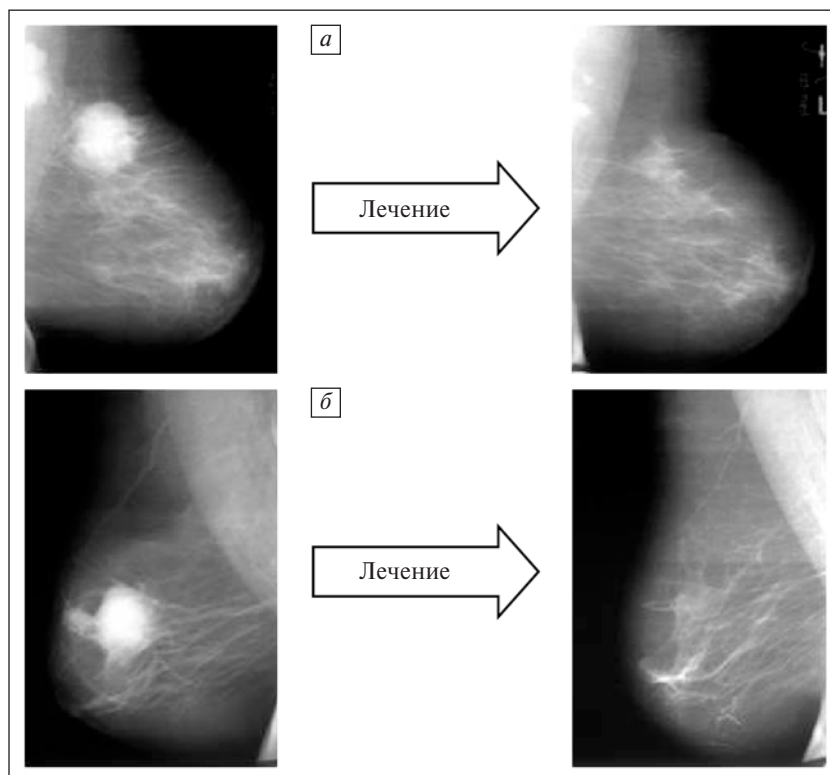


Рис. 2. ЧО (а) и ПО (б) опухоли на лечение по результатам маммографии

остаточной опухоли в молочной железе были отнесены к группе ПМО. Больные, у которых остаточная опухоль состояла из неинвазивного рака (рак *in situ*), были классифицированы отдельно.

Частота общего объективного ответа (определенная пальпацией) была рассчитана на объеме выборки 239 больных при двустороннем 5% уровне с 80% мощностью для выявления отсутствия различий между группами эндокринотерапии и химиотерапии, с использованием формулы J. Fleiss [23]. Основываясь на ранних обзорах неoadъювантного лечения, частота ответа для группы эндокринотерапии ингибиторами ароматазы ожидалась на уровне 62%, для химиотерапии — 63% [15]. Группы лечения, стратифицированные в начале исследования по размеру опухоли (T2>, T2) и поражению лимфатических узлов (N0, > N0), были сравнены с помощью теста  $\chi^2$ . Вторичные цели исследования, заключающиеся в определении в каждой из групп соотношения больных с ПО и ЧО (выявленными маммографически или с помощью УЗИ), а также частоты выполнения органосохраняющих операций, были проанализированы с использованием тех же самых статистических тестов. Чтобы исследовать влияние размера первичной опухоли (T2>, T2), состояния лимфатических узлов (N0, > N0) и возраста (<70 лет, ≥70 лет) на общий объективный ответ (определенный клинической пальпацией) и на частоту выполнения органосохраняющих

операций, проводился логарифмический регрессионный анализ.

Исследование безопасности включало всех пациентов, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого лечения.

### Результаты

239 больных ЭР+ и/или ПР+ РМЖ Ib—IIIa стадии (T2N1—2, T3N0—1, T4N0M0) были рандомизированы на получение неoadъювантной химиотерапии (n=118), эндокринотерапии экземестаном (n=60) или анастрозолом (n=61). Шесть пациентов (2 из группы эндокринотерапии и 4 из группы химиотерапии), которые не получили исследуемых препаратов, были исключены из анализа. Все больные на момент включения не подходили для органосохраняющих операций из-за больших размеров опухоли. По основным характеристикам больных обе группы были хорошо уравновешены по возрасту, гормональному статусу рецепторов и стадии заболевания. Большинство (> 75%) пациентов были старше 60 лет. Все пациенты имели рецепторположительные опухоли. 58% больных с ЭР+/ПР+ опухолью получили эндокринную терапию, 53% больных с ЭР+/ПР+ опухолью получили химиотерапию. Опухоли были классифицированы по системе TNM как T2/3 у 86 и 79% пациентов, рандомизированных на получение эндокринотерапии и химиотерапии, и/или N0/1 у 84% больных в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Неoadъювантная эндокринотерапия (n=121)	Неoadъювантная химиотерапия (n=118)
Возраст, годы		
медиа	68	67
моложе 55	11 (9)	15 (13)
55—59	11 (9)	13 (11)
60—64	36 (30)	43 (36)
65—69	27 (22)	34 (29)
70—74	17 (14)	10 (8)
75—79	17 (14)	3 (3)
80 и старше	2 (2)	0
Рецепторный статус		
ЭР+/ПР+	70 (58)	63 (53)
ЭР+/ПР—	34 (28)	40 (34)
ЭР—/ПР+	17 (14)	15 (13)
Стадия TNM		
T2	59 (49)	51 (43)
T3	45 (37)	42 (36)
T4	17 (14)	25 (21)
N0	19 (16)	17 (14)
N1	81 (67)	81 (69)
N2	21 (17)	20 (17)
Клиническая стадия заболевания		
Ia	2 (1,6)	3 (2,5)
Ib	57 (47)	59 (50)
IIa	41 (34)	36 (30)
IIb	21 (17)	20 (17)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2—5 данные представлены как число больных (в скобках — процент).

Полученные ответы опухоли на лечение, оцененные с помощью клинического осмотра согласно критериям ВОЗ, представлены в табл. 2. Не было получено статистически достоверной разницы по показателю общего объективного ответа (ПР + ЧР) между группами неoadъювантной химиотерапии и эндокринотерапии. Суммарные показатели полного и частичного регресса (ПР + ЧР), определенного пальпацией, были сопоставлены в группе эндокринотерапии (анастрозол — 62%; экземестан — 67%) и химиотерапии (63%;  $p>0,5$ ; см. табл. 2). Медиана времени до клинического ответа равнялась 57 дням в группе эндокринотерапии и 51 дню в группе химиотерапии ( $p=0,98$ ). Полный патоморфологический ответ наблюдался у 6% больных, получавших химиотерапию, и у 3% — эндокринотерапию ( $p>0,05$ ). Частота ответов опухоли, определенных динамической маммографией и УЗИ,

была схожей в группах эндокринотерапии и химиотерапии — 60 против 63% ( $p>0,5$ ) и 40 против 46% ( $p>0,5$ ) соответственно (табл. 3). Наблюдалось увеличение доли больных, подходящих для органосохраняющих операций, в группе эндокринотерапии по сравнению с группой химиотерапии (33 против 24%,  $p=0,058$ ).

Наблюдалась тенденция к увеличению частоты общего объективного ответа опухоли и органосохраняющих операций у больных с высокой экспрессией ЭР ( $\geq 6$  по шкале Allred) в группе эндокринотерапии по сравнению с группой химиотерапии (43 против 24%,  $p=0,054$ ; табл. 4).

После завершения неoadъювантного лечения 31 (13%) больная не подверглась хирургическому лечению: 5,7% больных, получивших эндокринотерапию, и 7,2% больных, получивших химиотерапию. 22 женщины не получили хирургического лечения из-за прогрессирования РМЖ. Эти пациентки были переключены на получение другого исследуемого лечения: пациентки, первоначально получавшие эндокринотерапию, были переключены на химиотерапию, и наоборот. ПЗ наблюдалось у 9% больных, получавших эндокринотерапию, и у 9% пациенток, получающих химиотерапию ( $p>0,5$ ). СЗ отмечена у 21% больных, получающих эндокринотерапию, и у 26% больных, получающих химиотерапию. 9 больных остались неоперабельными.

После периода наблюдения в среднем до 36 мес местные рецидивы наблюдались у 3,3% больных, получивших эндокринотерапию, и 3,4% — химиотерапию.

Частота нежелательных побочных явлений, т.е. токсических осложнений, была выше у больных, получающих химиотерапию (табл. 5). В группе больных, получающих эндокринотерапию, не было ни одного случая серьезного нежелательного явления. У шести больных, получавших химиотерапию, наблюдалась фебрильная нейтропения, что привело к прерыванию лечения. В ходе предоперационного лечения не было зарегистрировано случаев смерти.

### Обсуждение

Хирургический этап представляет собой наиболее существенный компонент лечения РМЖ. Органосохраняющие операции считаются предпочтительными, но их выполнение не всегда возможно. Неoadъювантная терапия, уменьшая размеры опухоли, может увеличить число больных РМЖ, подходящих для выполнения органосохраняющих операций.

Таблица 2. Основные результаты неoadъювантного лечения

Ответ опухоли	Эндокринотерапия (n=121)	Химиотерапия (n=118)
Клинический (пальпация)	78 (64,5)	75 (63,6)
Полный (регрессия)	12 (10)	12 (10)
Частичный (регрессия)	66 (55)	63 (53)

Примечание. Все  $p>0,5$ .

Неoadъювантная (предоперационная) терапия не должна заменять стандартную адъювантную терапию. Скорее она представляет разумную альтернативу для женщин с пальпируемой крупной опухолью, которым первоначально показана мастэктомия, но в результате успешного консервативного лечения возможна органосохраняющая, менее травматичная операция.

При предоперационном лечении в течение 3—4 мес ингибиторы ароматазы показали превосходство над тамоксифеном по выполнимости органосохраняющих операций [24—29]. Дополнительное преимущество неoadъювантного лечения состоит в том, что оно может быть использовано как тест *in vivo* для оценки чувствительности опухоли к послеоперационному лечению. Клинические данные подтверждают гипотезу о том, что химиотерапевтическая чувствительность первичных опухолей и метастазов является схожей [19, 30, 31], поэтому неэффективная предоперационная системная терапия может предсказывать подобный ответ на лечение теми же препаратами в адъювантном режиме.

В нашем предыдущем, сравнительно небольшом исследовании неoadъювантного применения анастрозола против химиотерапии (доксорубицин + паклитаксел) показан схожий клинический объективный ответ [32, 33]. Поэтому представлялось важным сравнить новый стероидный ингибитор ароматазы (экземестан) с нестероидным ингибитором ароматазы (анастрозол) в неoadъювантном режиме с химиотерапией. Промежуточный анализ этого исследования показал схожий объективный ответ у больных, получающих экземестан и анаст-

Таблица 3. Оценка эффективности

Критерий оценки	Эндокринотерапия (n=121)	Химиотерапия (n=118)	p
Маммографический ответ (регрессия) опухоли	73 (60)	74 (63)	0,500
ПО	7 (6)	8 (7)	0,640
ЧО	66 (55)	66 (56)	0,960
Ультразвуковой ответ (регрессия) опухоли	49 (40)	55 (46)	0,800
ПО	4 (3)	5 (4)	0,920
ЧО	45 (37)	50 (42)	0,690
Органосохраняющие операции	40 (33)	28 (24)	0,058



# С НОВОЙ СИЛОЙ К НОВЫМ ГОРИЗОНТАМ

**Новое показание: Адювантная терапия раннего рака молочной железы у женщин в постменопаузе после 2-3 лет лечения тамоксифеном<sup>2</sup>**

По результатам исследования IES\* ранний перевод на Аромазин позволяет:

- На 15% увеличить продолжительность жизни<sup>1</sup>
- На 17% снизить вероятность развития отдаленных метастазов<sup>1</sup>
- На 24% увеличить вероятность безрецидивной выживаемости<sup>1</sup>
- На 44% снизить риск развития рака второй молочной железы<sup>1</sup>

\* IES – рандомизированное, двойное слепое, международное исследование III фазы (n = 4724). Медиана наблюдения 55,7 мес. после рандомизации. Женщины в постменопаузе через 2-3 года терапии Тамоксифеном были переведены на Аромазин или продолжали лечение Тамоксифеном до 5 лет. Предоставленные результаты охватывают группу ИТТ (intent-to treat) – все пациенты, включенные в исследование.

## РАННИЙ ПЕРЕВОД НА АРОМАЗИН ПОЗВОЛИТ МНОГИМ ЖЕНЩИНАМ ИЗБЕЖАТЬ РЕЦИДИВА

Список литературы:

1. R.C. Coombes 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, 559-70.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аромазин® (Aromasin®). Одобрена Росздравнадзором от 08 декабря 2006. Приказ Федеральной службы по контролю в сфере здравоохранения и социального развития от 08.12.2006. № 96Изм-Пр-Пер/06.



Представительство компании в России:  
Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи  
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., д. 21.  
Тел.: (495) 258 55 35. Факс: (495) 258 55 38

Регистрационный номер: П №011835/01



розол. Это позволило рассмотреть и анализировать данные всех больных, получающих ингибитор и инактиватор ароматазы, в объединенной группе эндокринотерапии.

В данном сообщении представлены результаты первого рандомизированного открытого клинического исследования, сравнивающего эффективность предоперационной эндокринотерапии (экземестан и анастрозол) и химиотерапии (доксорубин + паклитаксел). Результаты этого исследования показали, что 3 мес предоперационной эндокринотерапии столь же эффективны, как и 4 курса цитотоксической химиотерапии у женщин в постменопаузе с гормонозависимым (ЭР+ и/или ПР+) РМЖ.

Сравнение результатов этого исследования с данными других исследований предоперационной химиотерапии затруднено, так как в большинстве этих работ не приводятся данные конкретно для больных в постменопаузе с ЭР+ и/или ПР+ опухолями [6, 8]. Предоперационная химиотерапия, как полагают, обеспечивает более высокую частоту регрессии опухоли (65–78%), чем предоперационная эндокринотерапия [3, 15]. Однако оказалось, что эффективность предоперационной химиотерапии может быть недостаточной у женщин в постменопаузе с ЭР+ и/или ПР+ опухолями, по крайней мере при применении антрациклинов и таксанов [9, 10]. Частота регрессии опухоли в 64%, отмеченная при проведении эндокринотерапии в данном исследовании, представляется весьма обнадеживающей, особенно учитывая несложность применения и низкую токсичность режима.

Данные недавних исследований свидетельствуют в поддержку использования ингибиторов ароматазы в неoadъювантной терапии гормоночувствительного РМЖ. Например, мы недавно сообщили о результатах исследования, сравнивающего эффективность экземестана и тамоксифена в качестве неoadъювантной терапии [32, 34]. В том исследовании 151 женщина в постменопаузе с ЭР+ и/или ПР+ РМЖ была рандомизирована на получение экземестана

Таблица 4. *Объективный ответ опухоли на неoadъювантное лечение у больных с высоким уровнем экспрессии эстрогеновых рецепторов\**

Ответ	Эндокринотерапия (n=70)	Химиотерапия (n=63)	p
Клинический объективный ответ (регрессия) опухоли	49 (70)	38 (60)	0,068
Маммографический	46 (66)	38 (60)	0,088
Органосохраняющие операции	30 (43)	15 (24)	0,054

\* ≥6 по шкале Allred или ≥120 фмоль/г.

или тамоксифена в течение 3 мес. Неoadъювантное лечение экземестаном значительно улучшило клинический общий ответ (76 против 40%;  $p=0,05$ ) и частоту органосохраняющих операций (37 против 20%;  $p=0,05$ ) [32, 34]. Таким образом, экземестан более эффективен, чем тамоксифен, как препарат для неoadъювантного лечения больных в постменопаузе с ЭР-положительной опухолью.

По крайней мере в шести небольших исследованиях ( $n=11–38$ ) оценена неoadъювантная терапия экземестаном [35–40]. J. Dixon и соавт. [35] оценили эффективность неoadъювантного экземестана у 13 больных в постменопаузе с ЭР-положительным операбельным и местно-распространенным РМЖ. Эк-

Таблица 5. *Побочные токсические явления, связанные с неoadъювантным лечением*

Вид токсичности	Эндокринотерапия (n=121)	Химиотерапия (n=118)
Нейтропения (II–IV степени)	0	51 (43)
Фебрильная нейтропения	0	6 (5)
Инфекции (II–III степени)	0	2 (2)
Стоматиты (III степени)	0	8 (7)
Диарея	0	8 (7)
Нейропатия		
СТС 2	0	35 (30)
СТС 3	0	2 (2)
Аллопеция	0	93 (79)
Кардиотоксичность (фракция выброса левого желудочка менее 50%)	0	8 (7)
Приливы (II степени)	28 (23)	2 (2)
Усталость (II степени)	18 (15)	9 (8)
Вагинальные кровотечения	8 (7)	0
Артралгии (I–II степени)	8 (7)	2 (2)
Миалгия	6 (5)	2 (2)

*Примечание.* СТС — общие критерии Национального института рака, версия 3.

земестан назначался в течение 3 мес. Средний размер опухоли, оцененный при клиническом осмотре (пальпация), с помощью маммографии и УЗИ, уменьшался на 86, 84 и 83% соответственно. После лечения 10 пациентам была выполнена органосохраняющая операция и 2 подверглись мастэктомии. Во II фазе исследования, о котором сообщают М. Tubiana-Hulin и соавт. [39], больные в постменопаузе с ЭР-положительным операбельным РМЖ получили неоадьювантное лечение экземестаном в течение 4—5 мес. У 6% больных зарегистрирован ПКО, у 65% — клинический ЧО, у 24% — СЗ; у 45% больных была выполнена органосохраняющая операция.

Совокупные данные этих исследований свидетельствуют об эффективности неоадьювантного применения экземестана при рецепторположительном РМЖ.

В целом это исследование показало, что предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы (анастрозол или экземестан) у женщин постменопаузального возраста с гормонозависимым (ЭР+) РМЖ обеспечивает ту же самую частоту частичного и полного регресса опухоли и возможность выполнения органосохраняющих операций, что и цитотоксическая химиотерапия. Частота побочных токсических явлений была выше среди больных, получавших химиотерапию. Предоперационная эндокринотерапия ингибиторами ароматазы представляется разумной альтернативой химиотерапии у больных постменопаузального возраста с ЭР+ РМЖ, особенно в клинических случаях, когда низкая токсичность лечения считается основным условием, например, у женщин старше 70 лет.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bonadonna G., Valagussa P., Brambilla C. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93—100.
2. Smith I.C., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456—66.
3. Scholl S.M., Fourquet A., Asselain B. et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A:645—52.
4. Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L. et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb—IIIa breast cancer. *Ann Oncol* 1994;5:591—5.
5. Fisher B., Bryant J., Wolmark N. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672—85.
6. Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96—102.
7. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment for breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188—94.
8. Bear H.D., Anderson S., Smith R.E. et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019—27.
9. Colleoni M., Gelber S., Coates A.S. et al. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4141—9.
10. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:abstr 132.
11. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:8715—21.
12. Bhatnagar A., Batzl C., Hausler A. et al. Pharmacology of non-steroidal aromatase inhibitors. In: J. Pasqualini, B. Katzenellenbogen (eds). *Hormone-dependent cancer*. N Y, Marcel Dekker; 1996. p. 155—68.
13. Cameron D.A., Anderson E.D., Levack P. et al. Primary systemic therapy for operable breast cancer—10-year survival data after chemotherapy and hormone therapy. *Br J Cancer* 1997;76:1099—105.
14. Gazet J.C., Ford H.T., Coombes R.C. et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994;20:207—14.
15. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527—32.
16. Mauriac L., Debled M., Durand M. et al. Neoadjuvant tamoxifen for hormone-sensitive non-metastatic breast carcinomas in early postmenopausal women. *Ann Oncol* 2002;13:293—8.
17. Makris A., Powles T.J., Ashley S.E. et al. A reduction in the requirements for mastectomy in a randomized trial of neoadjuvant chemoendocrine therapy in primary breast cancer. *Ann Oncol* 1998;9:1179—84.
18. Robertson J.F., Ellis I.O., Elston C.W., Blamey R.W. Mastectomy or tamoxifen as initial therapy for operable breast cancer in elderly patients: 5-year follow-up. *Eur J Cancer* 1992;28A:908—10.
19. Kaufmann M., Hortobagyi G.N., Goldhirsch A. et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940—9.
20. Kaufmann M., von Minckwitz G., Rody A. Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *Breast* 2005;14:576—81.
21. Ellis M.J., Coop A., Singh B. et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808—16.
22. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). National Cancer Institute. 2006. Available from: [http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc\\_v30.html](http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html). Accessed January 16, 2007.
23. Fleiss J.L. *The design and analysis of clinical experiments*. N Y, John Wiley and Sons; 1986.
24. Abrial C., Mouret-Reynier M.A., Cure H. et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Breast* 2006;15:9—19.

25. Castiglione-Gertsch M. Adjuvant endocrine therapies for postmenopausal women: standards and not. *Breast* 2005;14(Suppl 1):S9 (abstr S24).
26. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081—92.
27. Dixon J.M., Bundred N. Aromatase inhibitors for early breast cancer therapy: a choice of effective treatment strategies. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:123—5.
28. Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Ivanov V. et al. The relative efficacy of neoadjuvant endocrine therapy vs chemotherapy in post-menopausal women with ER-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:519.
29. Winer E.P., Hudis C., Burstein H.J. et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619—29.
30. Bonadonna G. From adjuvant to neo-adjuvant chemotherapy in high-risk breast cancer: the experience of the Milan Cancer Institute. Steiner Award Lecture 1992. *Int J Cancer* 1993;55:1—4.
31. Schwartz G.F., Birchansky C.A., Komarnicky L.T. et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994;73:362—9.
32. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. М., Боргес; 2006.
33. Semiglazov V., Ivanov V., Ziltzova E. et al. Neoadjuvant endocrine therapy of postmenopausal breast cancer patients. *Proc of 14th International Congress on Anti-cancer Treatment. Paris; 2003. p. 174.*
34. Semiglazov V., Kletsel A., Semiglazov V. et al. Exemestane (E) vs tamoxifen (T) as neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with ER+ breast cancer (T2N1-2, T3N0-1, T4N0M0). *J Clin Oncol* 2005;23:530.
35. Dixon J., Anderson T., Miller W. Phase IIb study of neoadjuvant exemestane (EXE) in locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:abstr 1908.
36. Gil M., Barnadas A., Cirera L. et al. Exemestane as neoadjuvant treatment in patients >65 years with T>3cm; preliminary results of a multicenter Spanish phase II trial [Abstract]. Paper presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium. 2002 (San Antonio, TX).
37. Krainick U., Astner A., Jonat W., Wallwiener D. Phase II study to define safety and efficacy of exemestane as pre-operative therapy for postmenopausal patients with primary breast cancer—final results of the German Neoadjuvant Aromasin Initiative (GENARI). *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:55.
38. Lichtenegger W., Hackl W., Huettner C. et al. Exemestane combined with weekly docetaxel as preoperative treatment for breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:abstr 1832.
39. Tubiana-Hulin M., Spyrtos F., Becette V. et al. Phase II study of neoadjuvant exemestane in postmenopausal patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:106.
40. Wolf C., Hackl W., Kuemper S. et al. Exemestane combined with epirubicin, Q1w X (8-12), as preoperative chemoendocrine treatment for patients with primary breast cancer: a phase I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:abstr 1819.
41. Davidson N.E., Morrow M. Sometimes a great notion - An assessment of neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:159—61.

**АРИМИДЕКС (анастрозол, «АстраЗенека ЮК Лимитед», Великобритания) зарегистрирован для адъювантной терапии операбельного гормоноположительного рака молочной железы у женщин в постменопаузе после терапии тамоксифеном в течение 2—3 лет**

При ранних стадиях рака молочной железы (РМЖ) максимальный риск развития рецидива приходится на первые 5 лет после оперативного лечения с пиком в течение первых 2—3 лет. Таким образом, для того чтобы обеспечить максимальную защиту от рецидива, наиболее эффективная адъювантная терапия должна назначаться на самых ранних сроках.

В исследовании АТАС (Аримидекс, тамоксифен, монотерапия или их комбинация) было показано, что проведение 5-летнего курса адъювантной терапии гормоноположительного РМЖ в постменопаузе Аримидексом значительно эффективнее терапии тамоксифеном и позволяет снизить риск рецидива заболевания.

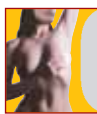
Однако в настоящее время многие пациенты уже находятся в середине курса адъювантной терапии тамоксифеном, который более не может считаться оптимальным методом лечения для этих пациентов.

В исследованиях ИТА, ARNO95 и ABCSG8 была проведена оценка эффективности перевода на Аримидекс пациентов, получающих в качестве адъювантной терапии тамоксифен. Метаанализ результатов данных исследований показал статистически значимое улучшение общей (КР=0,71;  $p=0,038$ ) и безрецидивной выживаемости (КР=0,59;  $p<0,0001$ ).

**На основании данных исследований ИТА, ABCSG/ARNO появилась возможность улучшить результаты лечения пациентов, получающих адъювантную терапию тамоксифеном в течение 2—3 лет.**

**Литература**

1. Инструкция по применению препарата.
2. Barrington J.A. et al. Aromatase inhibitors. *Birkhauser Verlag*; 2006. p. 95—119.
3. Jonat W. et al. Switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: a meta-analysis of the ARNO 95 trial, ABCSG Trial 8, and the ITA trial. Abstract.



## ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Ким<sup>1</sup>, А.А. Субботина<sup>1</sup>, Е.С. Герштейн<sup>2</sup>, И.В. Высоцкая<sup>1</sup>, В.П. Летягин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ММА им. И.М. Сеченова; <sup>2</sup>ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### CHANGES IN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR EXPRESSION DURING VARIOUS NEOADJUVANT THERAPIES FOR BREAST CANCER

Ye.A. Kim<sup>1</sup>, A.A. Subbotina<sup>1</sup>, Ye.S. Gershtein<sup>2</sup>, I.V. Vysotskaya<sup>1</sup>, V.P. Letyagin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov Moscow Medical Academy;

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

*The paper presents the results of treatment in 30 patients with primary breast cancer (BC) (T<sub>1-2</sub> N<sub>0-3</sub> M<sub>0</sub>) treated at the clinics of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, in 2005–2006. The histological type of BC was infiltrative ductal carcinoma in 24 (80%) cases, infiltrative lobular carcinoma in 3 (10%), and mixed carcinomas in 3 (10%). There was a highly significant positive correlation between the baseline levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the tumors and serum (R = 0.90; p < 0.0001), which was also retained after neoadjuvant therapy. The findings suggest that neoadjuvant therapy affects the tumor and serum levels of VEGF in patients with BC; however, the changes in these values are opposite and do not depend on the type of treatment and the degree of therapeutic pathomorphism.*

В современной онкологии большое внимание уделяется изучению молекулярных механизмов регуляции роста и развития рака молочной железы (РМЖ). Это связано с поиском новых мишеней для противоопухолевой терапии, а также прогностических факторов, позволяющих использовать адекватный объем лечения уже на ранних стадиях заболевания [1].

Одним из таких факторов является фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) — положительный регулятор ангиогенеза [2, 3], представляющий собой гомодимерный гликолизированный белок, который является специфическим митогеном для эндотелиальных клеток, выступает регулятором проницаемости сосудов, индуцирует экспрессию антиапоптотических белков (Akt и Bcl-2) [4], что является важной составной частью инициации неоангиогенеза.

За последнее время получены результаты целого ряда исследований, убедительно свидетельствующие о некоторых закономерностях экспрессии VEGF при РМЖ. Так, известно, что VEGF является регулятором физиологической и патологической неоваскуляризации. Однако в гистологически не измененных тканях молочной железы и даже в фиброаденомах уровень VEGF достоверно ниже, чем в опухоли [5, 6].

На сегодняшний день не вызывает сомнений неблагоприятное прогностическое значение гиперэкспрессии VEGF при РМЖ. Сразу несколько независимых групп исследователей показали, что высокий уровень VEGF в опухоли коррелирует с низкой общей и безрецидивной

выживаемостью в различных клинических группах. Чаще указывалось на неблагоприятное прогностическое значение VEGF в группах пациентов с ранними стадиями заболевания, без метастазов в лимфатические узлы. Так, в работе G. Gasparini и соавт. [7] наблюдались 260 пациентов в течение 66 мес, при этом высокое содержание VEGF в опухолях достоверно ухудшало как безрецидивную, так и общую выживаемость. В другом исследовании иммуноферментным методом определена концентрация VEGF в опухолях 526 больных РМЖ стадий T1–2N0M0 [8]. Показано, что выживаемость больных с уровнем VEGF ниже медианного значения достоверно выше, чем у пациентов с более высоким уровнем VEGF.

Ряд авторов указывают на значение VEGF как прогностического фактора вероятной резистентности к традиционным видам лекарственного и лучевого лечения. J. Foekens и соавт. [9] определили экспрессию VEGF у 845 больных распространенным РМЖ с возникшим рецидивом заболевания. Первая группа пациентов получала адъювантную гормонотерапию антиэстрогенами, вторая — послеоперационную химиотерапию. В обеих группах повышенное содержание VEGF достоверно свидетельствовало о низкой чувствительности к специфической терапии: у таких пациентов рецидив заболевания возник на первом году наблюдения.

В то же время в большинстве работ не выявлено четкой корреляции экспрессии VEGF с возрастом, менструальным статусом пациенток, гистологическим строением опухоли, степенью

Таблица 1. Степень лечебного патоморфоза (% больных) в группах с различным неoadъювантным лечением

Степень лечебного патоморфоза	1-я группа (химиотерапия)	2-я группа (химиолучевая терапия)	3-я группа (лучевая терапия)
I	20	10	20
II	30	40	30
III	20	20	40
IV	20	30	0
Нет	10	0	10

злокачественности, поражением регионарных лимфатических узлов.

Интересны данные исследований, в которых сравнивали содержание VEGF в опухолевой ткани и сыворотке крови. Показано, что именно тканевая экспрессия VEGF, а не сывороточная, коррелирует с плотностью микрососудов и стадией РМЖ [10]. Таким образом, возможность использования содержания VEGF в крови при оценке активности ангиогенеза в опухоли и прогнозирования исхода заболевания не доказана.

В связи с тенденцией к увеличению частоты выполнения органосохраняющих оперативных вмешательств актуален вопрос о тактике неoadъювантного лечения больных местно-распространенным РМЖ. С этих позиций чрезвычайно интересно оценить влияние предоперационной терапии на содержание VEGF в опухоли и сыворотке крови таких пациентов, сопоставить динамику этих показателей с эффектом проведенного лечения.

**Материалы и методы**

В настоящее исследование были включены 30 больных первичным РМЖ стадий T2—4N0—3M0, проходивших лечение в клиниках РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2005—2006 гг. Возраст пациенток составил от 24 до 69 лет (средний возраст 48,7 года). В зависимости от стадии РМЖ больные распределялись следующим образом: IIa (T2N0M0) — 3 (10%), IIb (T2N1M0) — 10 (33%), III (T2—4N0—3M0) — 17 (57%).

Всем больным до начала специфического лечения проводилось комплексное обследование, в том числе определение содержания VEGF в сыворотке крови и в цитозоле опухоли, полученной в результате трепанобиопсии. По характеру неoadъювантного лечения больные были разделены на 3 группы по 10 пациенток в каждой. Больные 1-й группы получили 2 курса предоперацион-

ной полихимиотерапии по схеме FAC. Больным 2-й группы проводилась неoadъювантная химиолучевая терапия (химиотерапия по схеме FAC + лучевая терапия РОД 3 Гр, СОД 28—40 изоГр). Пациентки 3-й группы получили только лучевую терапию на область молочной железы и зоны регионарного метастазирования средними фракциями РОД 3 Гр 10—11 фракций до СОД 28—40 Гр по изоэффекту. Через 2,5—3 мес всем больным выполнена радикальная операция — мастэктомия или резекция в зависимости от достигнутого клиничко-рентгенологического эффекта. Динамика экспрессии VEGF оценена в опухоли в результате исследования операционного материала, а также в сыворотке крови больных через 4 нед после хирургического этапа.

Содержание VEGF определяли иммуноферментными методами: в цитозолях опухолей — наборами «Human VEGF ELISA» (BioSource International), в сыворотке крови — наборами «Quantikine® Human VEGF Immunoassay» (R&D systems, США).

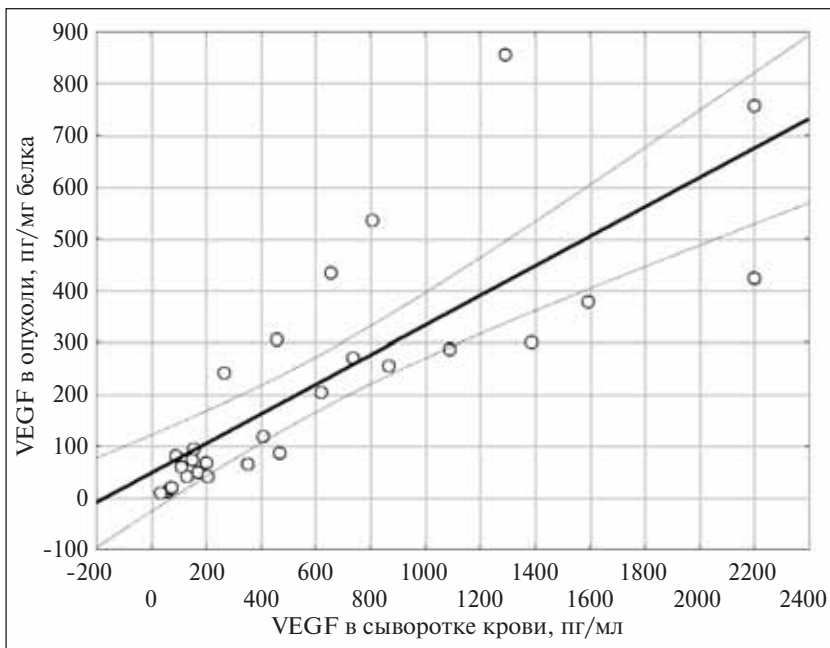
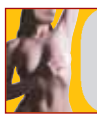
Помимо этого, были оценены общепринятые клиничко-морфологические критерии прогноза: гистологический тип опухоли, степень лечебного патоморфоза, количество пораженных лимфатических узлов, рецепторный статус опухоли до и после проведения специфического лечения, экспрессия Her-2/neu.

Рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) в цитозолях опухолей определяли стандар-

Таблица 2. Рецепторный статус в опухолей до и после лечения (n=30)

Статус	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
РЭ+ РП-	7	23,3	9	30
РЭ- РП+	2	6,7	2	6,7
РЭ+ РП+	7	23,3	8	26,7
РЭ- РП-	14	46,7	11	36,7

*Примечание.* Данные представлены как число больных.



**Рис. 1.** Взаимосвязь уровней VEGF в сыворотке крови и опухоли до лечения

тизованным конкурентным радиолигандным методом с использованием разделения на активированном угле, покрытом декстраном. Опухоли считали положительными по соответствующему виду рецепторов при их концентрации не менее 10 фмоль/мг белка.

Экспрессия белка Her-2/neu в парафиновых срезах опухолей всех больных РМЖ оценена полуколичественным иммуногистохимиче-

ским методом с использованием наборов HercepTest® (Dako Corp). При сравнении и анализе взаимосвязи показателей использовали *t*-критерий Стьюдента, непараметрические критерии Вилкоксона для парных сравнений и Манна — Уитни, тесты корреляции рангов Спирмена (*R*). Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc).

**Результаты**

В 24 (80%) наблюдениях гистологическим вариантом РМЖ являлся инфильтративный протоковый рак, в 3 (10%) — инфильтративный дольковый рак, еще в 3 (10%) — смешанные раки.

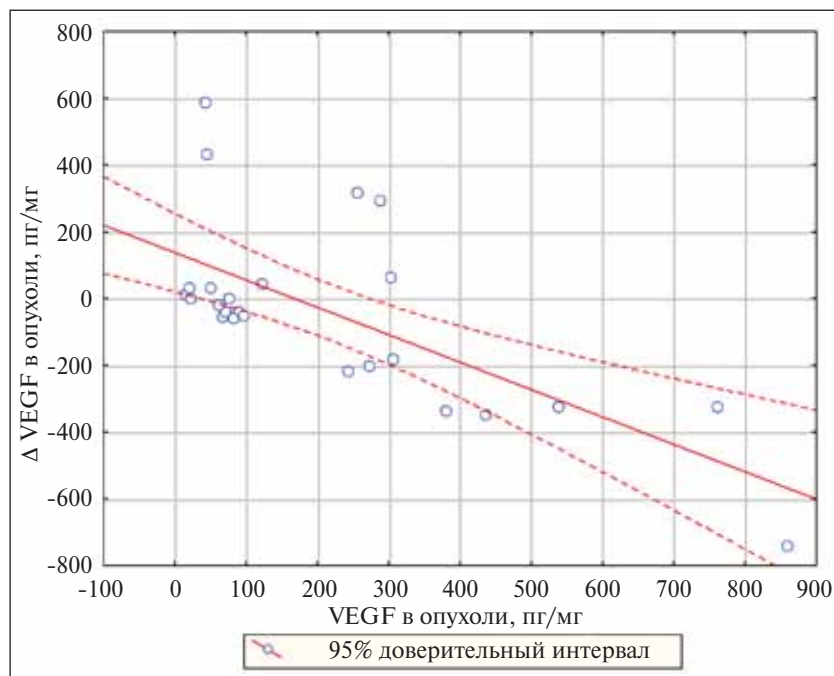
После проведения неоадьювантного лечения радикальную резекцию удалось выполнить 13 (43,3%) больным местно-распространенным РМЖ, радикальную мастэктомию с сохранением грудных мышц — 17 (56,7%).

По данным гистологического исследования, в операционном материале чаще всего обнаруживались признаки лечебного патоморфоза II степени — 10 (33,3%) клинических случаев, у 8 (26,7%) больных выявлен патоморфоз III степени, в 2 (6,7%) наблюдениях признаки лечебного патоморфоза отсутствовали. Анализ частоты лечебного патоморфоза по группам больных представлен в табл. 1.

Статус рецепторов стероидных гормонов в опухолях после проведенного лечения достоверно не изменился (табл. 2).

При оценке статуса Her-2/neu у 5 больных выявлена гиперэкспрессия белка данного гена (3+), у 3 пациенток — промежуточная реакция (2+/3+). В остальных случаях опухоли оказались Her-2/neu-отрицательными.

VEGF обнаружен во всех исследованных образцах опухолей и сыворотки крови. До начала специфического лечения у первичных больных уровень VEGF в опухоли соста-



**Рис. 2.** Изменение содержания VEGF в опухоли в зависимости от его исходного уровня

влял 10,6—858 пг/мг (медиана 107 пг/мг), в крови — 32—544 пг/мл (медиана 149 пг/мл). Обнаружена высокодостоверная положительная корреляция между исходными уровнями VEGF в опухолях и сыворотке крови ( $R = 0,90$ ;  $p < 0,0001$ ; рис. 1), которая сохранялась и после проведения неoadъювантной терапии ( $R = 0,94$ ;  $p < 0,0001$ ).

Исследованные показатели VEGF не зависели от возраста, менструального статуса больных, гистологического строения опухоли, стадии заболевания, количества пораженных лимфатических узлов. Уровень VEGF в опухолях и сыворотке крови не коррелировал с РЭ-статусом опухолей, однако наблюдалась достоверная положительная корреляция содержания VEGF в опухолях с их РП-статусом ( $R = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ).

После проведения неoadъювантного лечения уровень VEGF уменьшился на 7—89% в опухолях 16 больных ( $p < 0,01$ ). У остальных больных содержание тканевого VEGF, наоборот, увеличилось, однако эти изменения не были достоверны.

Абсолютное (рис. 2) и относительное (%) снижение уровня VEGF в опухоли достоверно положительно коррелировало с исходным показателем ( $R = 0,76$ ;  $p < 0,001$  и  $R = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ), т.е. чем выше был уровень VEGF до начала лечения, тем в большей степени он снижался после проведенной терапии.

Чаще снижение концентраций VEGF отмечалось в образцах опухолей больных с поздними стадиями РМЖ (на 28—345 пг/мг). Подобная тенденция обнаружена при исследовании зависимости тканевого VEGF от статуса Her-2/neu: из пяти пациентов, в опухолях которых выявлена гиперэкспрессия Her-2/neu (3+), у четырех тканевый VEGF уменьшился после предоперационной терапии (на 42—85%) и только в одном наблюдении увеличился. Во всех трех случаях промежуточного значения Her-2/neu (2+/3+) уровень VEGF в опухоли после проведения специфического лечения также снизился по сравнению с первоначальным,

однако эти изменения не были статистически значимыми.

В группе пациентов, получавших химиотерапию, в 70% случаев уровень VEGF увеличился на 21,9—1032,1% (медиана 48%), тогда как в группе больных, перенесших химиолучевое лечение, у 80% пациентов уровень VEGF снизился на 6,6—88,7% (медиана 59%). В 3-й группе после проведения неoadъювантной лучевой терапии VEGF в опухоли уменьшился лишь в 50% наблюдений (на 28—78%, медиана 53%; рис. 3)

В целом направление и степень выраженности изменений внутриопухолевой концентрации VEGF не зависели от вида и эффективности предоперационного лечения, степени лечебного патоморфоза.

В отличие от снижения показателя VEGF в опухоли концентрация VEGF в сыворотке крови после неoadъювантной терапии и операции уве-

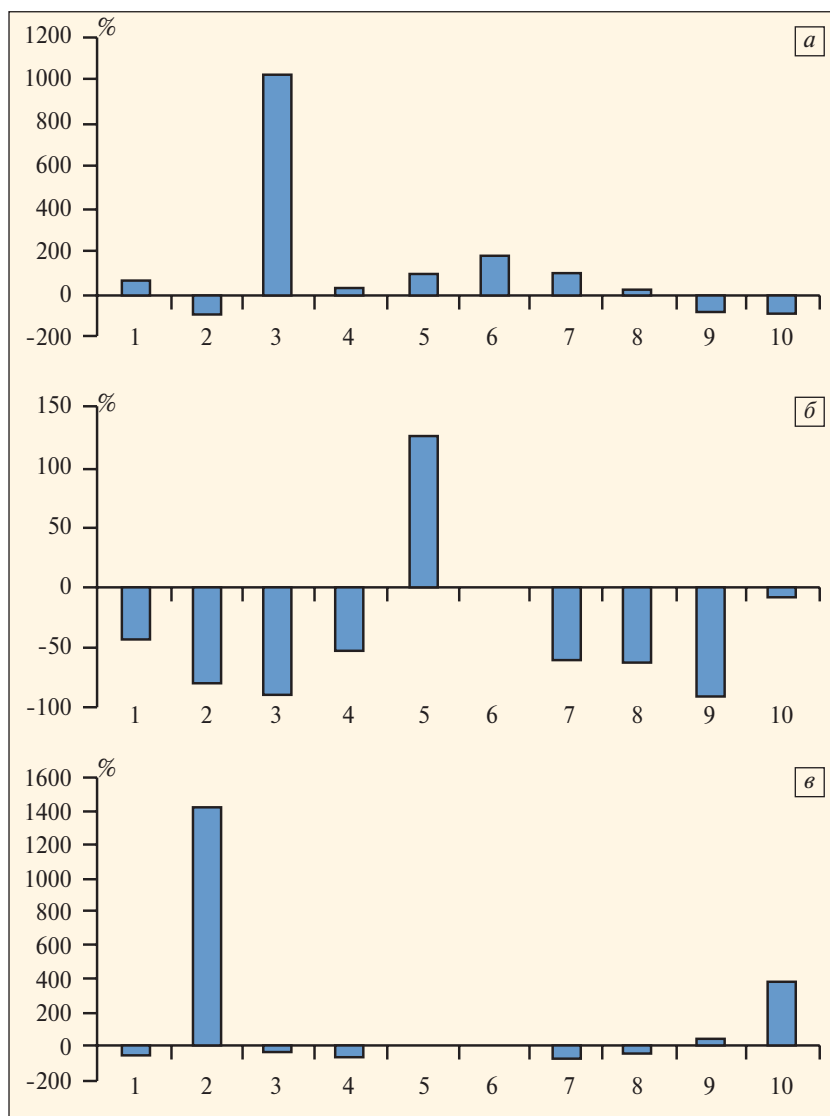


Рис. 3. Изменение уровня VEGF (индивидуальные значения) в опухолях больных, получавших химиотерапию (а), химиолучевое лечение (б) и лучевую терапию (в)

личилась на 9—466% (медиана 108%) по сравнению с исходным уровнем у 80% больных ( $p < 0,01$ ), направление и степень выраженности этих изменений также не зависели от вида и эффективности предоперационного лечения и не были связаны с изменением содержания VEGF в опухоли.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что неoadъювантное лечение влияет на уровень VEGF как в опухоли, так и в сыворотке крови больных РМЖ, однако динамика этих показателей противоположна и не зависит от вида проводимого лечения и степени лечебного патоморфоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Биологические маркеры рака молочной железы: методологические аспекты и клинические рекомендации. Маммология 2005;(1):65—70.
2. Ferrara N. The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis. Breast Cancer Res Treat 1995;36(2):127—37.
3. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы. Бюл экспер биол 2002;133(6):604—12.
4. Щербаков А.М., Герштейн Е.С., Анурова О.А., Кушлинский Н.Е. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы первого и второго типа при раке молочной железы. Вопр онкол 2005;51(3):317—21.
5. Герштейн Е.С., Щербаков А.М., Алиева С.К. и др. Фактор роста эндотелия сосудов в опухолях и сыворотке крови больных раком молочной железы: связь с клинико-морфологическими факторами. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2005;(1—2):26—30.
6. Герштейн Е.С., Щербаков А.М., Алиева С.К. и др. Фактор роста эндотелия сосудов в опухолях и сыворотке крови больных раком молочной железы. Бюл экспер биол 2003;135(1):99—102.
7. Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer. Oncologist 2000;5(Suppl 1):37—44.
8. Linderholm B., Grankvist K., Tavelin B., Henriksson R. Vascular endothelial growth is high prognostic value in node-negative breast carcinoma. J Clin Oncol 1998;16(9):3121—8.
9. Foekens J.A., Peters H.A. et al. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer. Cancer Res 2002;61(14):5407—14.
10. Gallagy G., Dimitriadis E., Harmey J. et al. Immunohistochemical measurement of tumor vascular endothelial growth factor in breast cancer. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2000;8(2):104—9.

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Вы можете заказать в Издательском доме «АБВ-пресс» следующие книги:

Извещение	ООО «АБВ-пресс» получатель платежа Расчетный счет 40702810200001012010 в ОАО КБ «Мастер-банк», Москва наименование банка Корреспондентский счет 30101810800000000337 ИНН 7729502234 КПП 772901001 БИК 044585337 Код ОКПО 71989960 Индекс Адрес		
	Ф.И.О. Вид платежа Дата Сумма Указать название книги		
Кассир	Подпись плательщика _____		
Квитанция Кассир	ООО «АБВ-пресс» получатель платежа Расчетный счет 40702810200001012010 в ОАО КБ «Мастер-банк», Москва наименование банка Корреспондентский счет 30101810800000000337 ИНН 7729502234 КПП 772901001 БИК 044585337 Код ОКПО 71989960 Индекс Адрес		
	Ф.И.О. Вид платежа Дата Сумма Указать название книги		
	Подпись плательщика _____		

★ **атлас «РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»**  
 под редакцией *акад. РАН и РАМН*  
*М.И. Давыдова*  
 и *проф. В.П. Летагина*  
 (1000 руб. + 100 руб. пересылка);

★ **«СЕМИНАР ПО КЛИНИЧЕСКОЙ МАММОЛОГИИ»**  
 под редакцией *акад. РАН и РАМН*  
*М.И. Давыдова*  
 и *проф. В.П. Летагина*  
 (170 руб. + 50 руб. пересылка);

### Как оформить заказ на книгу:

заполните квитанцию;

перечислите деньги на указанный расчетный счет по приложенной квитанции либо используйте ее как образец;

отправьте заполненную квитанцию об оплате по адресу:  
 109 443 а/я 35, ООО «АБВ-пресс».

Тел./факс: (495) 252 96 19

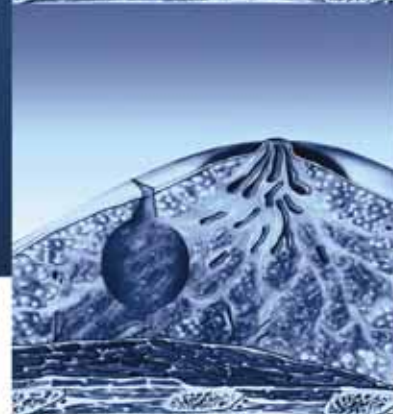
E-mail: abv@abvpress.ru

Сайт: www.netoncology.ru

www.abvgrp.ru

# INTRABEAM IORT

## Щадящий, мобильный, точный



Система **INTRABEAM IORT** – миниатюрный источник рентгеновских лучей, работает от электросети. Принцип действия аналогичен линейному ускорителю, генерирует высокодозное излучение низкой энергии. Предназначен для интраоперационного облучения послеоперационного ложа опухоли с использованием аппликаторов различного диаметра. Прибор устанавливается на штативе, располагается в операционной, не требует специального экранирования.

### Carl Zeiss

#### в России и странах СНГ

Москва, 105005, Денисовский пер., 26, тел.: (495) 933 51 88, факс: (495) 933 51 55, office@zeiss-msk.ru;  
Новосибирск, 630055, ул.М.Джалиля, 11, офис 506, тел./факс: (383) 339 70 71, office@zeiss-nsk.ru;  
Санкт-Петербург, 191104, ул.Жуковского, 3, офис 204, тел./факс: (812) 272 13 51, 579 30 07, info@zeiss.spb.ru;  
Украина, Киев, 04050, ул.Герцена, 10, тел.: +380 (44) 581 29 00, факс: +380 (44) 581 29 02, office@zeiss.ua;  
Республика Казахстан, Алматы, 480008, ул.Шевченко, 146, офис 1, тел./факс: +7 (3272) 70 98 06/07/02, info@zeiss.kz;  
Республика Узбекистан, Ташкент, 700 000, квартал Ц-1, 32/1а, тел.: +998 (71) 136 76 69, 136 77 88, 132 08 53, факс: +998 (71) 136 77 88, info@zeiss.uz

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



We make it visible.

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.В. Козлов

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Каждый год более 1,15 млн женщин во всем мире заболевают раком молочной железы (РМЖ), который составляет почти четверть всех злокачественных опухолей у женщин. Самая высокая заболеваемость РМЖ отмечается в развитых странах и оценивается как более 360 тыс. новых случаев в год в Европе и более 200 тыс. новых случаев в год в США (D. Parkin и соавт.; CA Cancer J Clin 2005).

Умирают от РМЖ около 410 тыс. женщин в год. В настоящее время во всем мире примерно 4,4 млн женщин страдают РМЖ. В целом, несмотря на постоянное повышение уровня заболеваемости в мире, которое, возможно, связано с внедрением улучшенных программ скрининга пациенток, смертность от РМЖ начинает снижаться, что явилось следствием ранней диагностики и определенных достижений в лечении заболевания. В настоящее время 5-летняя общая выживаемость женщин с РМЖ составляет приблизительно 75% (D. Parkin и соавт.; CA Cancer J Clin 2005).

Немаловажную роль в успехе лечения РМЖ играет эндокринная терапия. Известно, что в значительной степени эффективность гормонотерапии (ГТ) зависит от распространенности опухолевого процесса, очагов поражения, уровня экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР) и прогестерона (ПР) в опухоли, возраста больных, менструальной функции, длительности безрецидивного периода и многих других факторов.

Несомненно, что за последние десять лет с появлением новых групп препаратов произошел переворот в ГТ РМЖ. Появилось даже новое понятие — «эндокринный лечебный каскад», ярко демонстрирующее возможности неоднократных смен гормонотерапии у чувствительных к лечению пациенток.

Ингибиторы ароматазы третьей генерации (Аримидекс, Фемара) в настоящее время стали стандартом 1-й линии эндокринотерапии диссеминированного РМЖ (дРМЖ) у больных в постменопаузе. Препарат новой группы «чистых антиэстрогенов» Фазлодекс уже зарегистрирован для использования во 2-й линии ГТ дРМЖ у пациенток в постменопаузе (D. Parkin и соавт.; CA Cancer J Clin 2005). Стандарт эндокринотерапии XX века тамоксифен не потерял своей значимости, но все чаще используется в последующих линиях ГТ. Прогестины в настоящее время используются все реже, как правило, в качестве 3—5-й линии ГТ. Высокие дозы эстрогенов и андрогены забыты.

Многолетние масштабные исследования позволили в настоящее время определить возможности ГТ дРМЖ препаратами различных групп и оптимальный порядок их использования. Можно только предположить, что дальнейшее исследование новых препаратов, таких как Фазлодекс и Аромазин, а также комбинирование различных групп препаратов ГТ и сочетание с другими «таргетными» препаратами приведут к пересмотру существующих в настоящее время стандартов.

За последние годы изменились и стандарты адъювантной ГТ РМЖ. Однако многие начатые ранее международные исследования еще не закончены, и говорить о решении основных вопросов адъювантной терапии РМЖ пока рано.

В настоящее время стало очевидным, что ингибиторы ароматазы третьего поколения играют ключевую роль в терапии женщин в постменопаузе, страдающих РМЖ ранних стадий. Согласно технологической оценке Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology — ASCO; 2004), применение тамоксифена для лечения гормоночувствительного РМЖ на ранних стадиях в течение 5 лет больше не считается наилучшим вариантом адъювантной терапии. Для снижения риска рецидива опухоли терапия должна включать ингибитор ароматазы (E. Winer и соавт.; J Clin Oncol 2005).

Стоит отметить, что грандиозное исследование АТАС (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination — сравнение Аримидекса и тамоксифена в монотерапии или в комбинации в адъювантной терапии раннего РМЖ), в которое были включены 9366 пациенток, показало преимущество Аримидекса перед тамоксифеном и комбинацией препаратов у больных в постменопаузе в качестве адъювантной терапии. При медиане наблюдения 33 мес в группе больных, получавших Аримидекс, частота рецидивов (включено также появление отдаленных метастазов и развитие рака в контралатеральной молочной железе) была ниже, чем в группе получавших тамоксифен (11 против 13%). При медиане наблюдения 62 мес Аримидекс продемонстрировал дальнейшее снижение частоты рецидивов опухоли в сравнении с тамоксифеном и комбинацией препаратов. В сравнении с тамоксифеном Аримидекс значительно снижает риск развития местного рецидива — на 21% ( $p=0,0005$ ), отдаленного метастазирования — на 14% ( $p=0,04$ ), рака контралатеральной молочной железы —

на 42% ( $p=0,01$ ). Терапия Аримидексом достоверно реже осложнялась развитием рака эндометрия, тромбозами, приливами, маточными кровотечениями. Чаще наблюдались остеопороз и переломы.

В ряде исследований было показано, что использование ингибиторов ароматазы после 2–3-летнего периода адьювантной терапии тамоксифеном повышает безрецидивную выживаемость. Подобная закономерность установлена и при использовании Аримидекса. Группой ученых (W. Jonat и соавт.; Lancet Oncol 2006) проведен метаанализ, в который были включены 4006 пациенток, принимавших участие в программах ABCSG 8, ARNO 95 и ITA.

Группы пациенток всех трех исследований на момент оценки исходного уровня были сходными по демографическим данным и характеристикам РМЖ. Пациентки, которые закончили 2–3-летний курс терапии тамоксифеном без развития рецидива заболевания, были рандомизированы в группы продолжения лечения тамоксифеном в дозе 20 или 30 мг/сут или Аримидексом в дозе 1 мг/сут до момента окончания терапии (в целом 5 лет от начала лечения). Средний период наблюдения для метаанализа составил 30 мес.

В группе больных, получавших Аримидекс, отмечалось меньшее число рецидивов (5 против 8%; или 92 и 159 больных) и смертельных случаев (3 против 5%; 66 и 90), чем в группе терапии тамоксифеном. Перевод на терапию Аримидексом привел к существенному повышению выживаемости без признаков заболевания, при этом отношение рисков развития рецидива или смерти составило 0,59 (95% ДИ 0,48–0,74;  $p<0,0001$ ). Преимущества Аримидекса по сравнению с тамоксифеном выявлялись вне зависимости от степени поражения лимфатических узлов, рецепторного статуса, предшествующей химиотерапии или размера опухоли.

У пациенток, которые были переведены на терапию Аримидексом, также выявлялось значимое повышение безрецидивной выживаемости (0,55; 0,42–0,71;  $p<0,0001$ ), выживаемости без диссеминации процесса (0,61; 0,45–0,83;  $p=0,0015$ ) и общей выживаемости (0,71; 0,52–0,98;  $p=0,0377$ ) по сравнению с продолжающими принимать тамоксифен.

Большое внимание привлекает представитель новой группы «чистых» антиэстрогенов — Фазлодекс.

**Фазлодекс** — первый антиэстроген нового типа, регулятор уровня ЭР, лишенный агонистической активности. Фазлодекс,

как и тамоксифен, связывается с ЭР, но в отличие от тамоксифена связывание Фазлодекса с рецепторами ведет к быстрому разрушению и потере рецепторами белков, тем самым вызывая деградацию и разрушение стероидных ЭР.

В клинических исследованиях была показана высокая эффективность Фазлодекса при использовании во всех линиях ГТ дРМЖ.

В качестве 1-й и 2-й линии терапии Фазлодекс (250 мг ежемесячно в/м) показал равную эффективность в сравнении с тамоксифеном и Аримидексом (табл. 1 и 2).

Однако при более тщательном анализе и селекции групп пациенток выявлено, что у больных, имеющих положительный статус по двум рецепторам (ЭР+ и ПР+), Фазлодекс имеет значительное преимущество над тамоксифеном. В группе Фазлодекса объективный эффект отмечался в 1,5 раза чаще, чем в группе тамоксифена (J. Robertson и соавт., 2002; A. Howell и соавт., 2004).

Также выявлено, что достигнутый эффект в висцеральных органах сохранялся более длительно на фоне терапии Фазлодексом, чем в группе больных, получавших Аримидекс (17,5 против 11,7 мес; A. Howell и соавт., 2004).

Нужно отметить, что Фазлодекс не обладает перекрестной резистентностью ни с ингибиторами ароматазы, ни с тамоксифеном, и поэтому может быть использован в любой линии ГТ дРМЖ (A. Howell и соавт., 2002).

В ряде исследований показана эффективность Фазлодекса при использовании в последующих, 3–4-й линиях терапии. Так, в качестве 3-й линии терапии (после тамоксифена и ингибиторов ароматазы) в двух исследованиях была показана высокая эффективность Фазлодекса. Клинический эффект в исследовании, проведен-

Таблица 1. Эффективность Фазлодекса и тамоксифена в качестве 1-й линии ГТ ЭР+и/или ПР+ дРМЖ (J. Robertson и соавт., 2002; A. Howell и соавт., 2004)

Показатель	Фазлодекс	Тамоксифен	p
ЭР+ и/или ПР+, число больных	247	212	
Медиана времени до прогрессирования, мес	8,2	8,3	0,39
Объективный эффект (ОЭ), %	33,2	31,1	0,64
Клинический эффект (ОЭ + стабилизация >6 мес), %	57,1	62,7	0,22
Длительность эффекта, мес	13,8	13,9	
ЭР+ и ПР+, число больных	131	114	
Медиана времени до прогрессирования, мес	11,4	8,5	0,31
ОЭ, %	44,3	29,8	0,02
Клинический эффект (ОЭ + стабилизация >6 мес), %	67,9	60,5	0,23

ном L. Pereg и соавт. (2004), составил 28%, в исследовании J. Ingle и соавт. (2004) — 32,5%. Нужно отметить, что клинический эффект экземестана в 3-й линии ГТ составил 20% (P. Lönning и соавт., 2000).

На ASCO 2007 J. Wang и соавт. представили исследование, в которое были включены 45 пациенток (95% с дРМЖ), получивших ранее 3 линии ГТ. Фазлодекс использовался в стандартном режиме 250 мг 1 раз в месяц в/м. Объективный эффект составил 33,3% (15 пациенток), из них одна больная достигла частичной регрессии и 14 имели стабилизацию болезни более 6 мес. Выживаемость составила 9 мес.

G. Steger и соавт. в 2003 г. при лечении 68 пациенток установили, что критерием эффективности Фазлодекса может быть уровень экспрессии ЭР. Так, в группах больных с положительным статусом ЭР, независимо от экспрессии ПР, регистрировался практически одинаковый эффект: 61,3% в группе с ПР+ и 60% — ПР-. У больных с ЭР- и ПР+ статусом (2 пациентки) эффекта не было. В этом исследовании также оценено значение уровня экспрессии Her-2/neu. При гиперэкспрессии Her-2/neu эффект был достигнут у 25% больных, а в группе с Her-2/neu-отрицательным статусом — у 57,5%.

Влияние Her-2/neu-статуса на эффективность лечения продолжает изучаться.

J. Robertson и соавт. в работе, опубликованной на ASCO 2007, показали высокую эффективность Фазлодекса у больных с гиперэкспрессией Her-2/neu и ранее получавших две линии ГТ и более. В исследование были включены 53 пациентки с дРМЖ с ЭР+ статусом опухоли и гиперэкспрессией Her-2/neu. В среднем ранее пациентки получили 2 линии ГТ и 1 линию химиотерапии по поводу дРМЖ. На фоне терапии Фазлодексом (250 мг/мес) у 22 женщин был отмечен объективный эффект (41,5%). Из них у четырех была достигнута частичная регрессия процесса и у 18 — длительная стабилизация (более 6 мес). Это исследование подтвердило, что фактором прогноза эффективности Фазлодекса является лишь уровень ЭР. Так, в группе больных с ЭР+/ПР+ статусом опухоли клинический эффект составил 47,8%, в группе ЭР+/ПР- — 45%.

Таблица 2. Эффективность Фазлодекса и Аримидекса в качестве 2-й линии ГТ дРМЖ (A. Howell и соавт., 2004)

Показатель	Фазлодекс (n=428)	Аримидекс (n=423)
Объективный эффект (ОЭ), %	19,2	16,5
Стабилизация, %	24,3	24,3
Клинический эффект (ОЭ + стабилизация >6 мес), %	43,5	40,9
Медиана времени до прогрессирования, мес	5,5	4,1
Общая выживаемость, мес	27,4	27,7

На ASCO 2006 C. Moussallem и соавт. сообщили также результаты ретроспективного анализа двух дозовых режимов Фазлодекса. Стандартный режим (1-я группа) — по 250 мг в/м в 1-й день с повторением каждые 28 дней. Режим ударных доз (2-я группа) — по 500 мг в 1-й и 15-й дни и 250 мг в 28-й день с повторением каждые 28 дней до прогрессирования. Данные о 157 больных были оценены. Исследование показало отсутствие значимых различий между группами. Эффективность составила 14% в 1-й группе и 18% во 2-й, клиническое улучшение достигнуто у 37,7 и 38% пациенток соответственно, время до прогрессирования 10 и 8 нед, продолжительность эффекта 15,5 и 12 нед. Таким образом, показано отсутствие преимуществ режима ударных доз, однако изучение эскалации дозового режима Фазлодекса в настоящее время продолжается.

S. Massarweh и соавт. на ASCO 2007 представили интересное исследование. Основной его идеей было предположение, что полная блокада ЭР и блокада рецепторов тирозинкиназы эпидермального фактора роста поможет повысить эффективность и преодолеть резистентность опухоли к терапии. В исследование были включены 15 пациенток, которым проводилось лечение одновременно тремя препаратами — Аримидексом, Фазлодексом и Ирессой в качестве 1-й линии терапии. Все пациенты имели ЭР+ статус опухолей. Эффективность была оценена у 12 больных (ввиду высокой стоимости лечения 3 пациентки выбыли из исследования до оценки эффекта). Средний возраст в группе составил 67 лет. Четыре пациентки имели отдаленные метастазы. После 4 мес лечения были прооперированы 7 пациенток. В процессе лечения у 2 (17%) больных достигнут полный эффект, у 5 (42%) — частичный, у 3 (25%) — длительная стабилизация. Таким образом, объективный эффект получен у 83% больных. Из побочных явлений отмечены сыпь, диарея (что характерно для Ирессы) и боли в суставах (обычно встречается при ГТ Аримидексом).

Фазлодекс обладает низкой токсичностью, хорошо переносится больными. Одним из благоприятных свойств препарата является показанная A. Camerini и соавт. (ASCO 2007) способность препарата снижать уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови.

В этом исследовании, проведенном среди 24 пациенток, получавших Фазлодекс не менее 6 мес, не выявлено также влияния препарата на эндометрий и на свертываемость крови.

Изучается Фазлодекс и в качестве неoadьювантной и адьювантной терапии, а также у больных с сохраненным менструальным циклом.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**В.П. Козаченко**

*ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

Раку шейки матки (РШМ) принадлежит 1-е место среди злокачественных новообразований женских половых органов. В мире ежегодно регистрируется около полумиллиона женщин, заболевших РШМ (14,2% всех злокачественных опухолей у женщин). В Российской Федерации ежегодно РШМ заболевают более 12 тыс. женщин. В последние годы отчетливо выражена тенденция роста заболеваемости РШМ женщин в возрасте моложе 35 лет.

Основной причиной возникновения РШМ является инфицирование женщин вирусами папиллом человека (ВПЧ). Различные типы ВПЧ выявляются почти в 100% биоптатов РШМ. Известно более 120 типов ВПЧ, из них более 30 могут вызывать различные поражения половых органов. Различают 2 основных типа ВПЧ: высокоонкогенного и низкоонкогенного риска. В первую группу входят вирусы, приводящие к возникновению раковой опухоли, вторую составляют вирусы, вызывающие доброкачественные поражения шейки матки и кондиломы. В группу высокого риска входят вирусы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82-го типов. В группу низкого риска входят вирусы 6, 11, 36, 42, 43, 44, 46, 47 и 50 типов. ВПЧ 16 типа является наиболее распространенным в Европе.

Мишенью поражения онкогенных ВПЧ является переходная зона шейки матки, где располагаются резервные клетки. Процесс канцерогенеза от инфицирования ВПЧ до возникновения РШМ занимает от нескольких лет до десятилетий. Он представляет собой ступенчатый процесс от минимальных диспластических изменений до клинически выраженного РШМ.

Исходы эпителиальных дисплазий в значительной мере зависят от характера патологического процесса. При цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN 1) спонтанное выздоровление наблюдается в 57% случаев, персистенция — в 32%, прогрессия — в 11%, возникновение РШМ — только в 1%. При CIN 3 прогноз значительно хуже: озлокачествление происходит более чем у 12% больных, регрессия — у 32%.

Наибольшая распространенность ВПЧ-инфекции отмечается у женщин в возрасте до 30 лет. Популяционные исследования в Англии показали, что частота обнаружения ВПЧ в группе женщин 20–29, 30–39, 40–49, 50–64 года составляет 33, 15, 9 и 6% соответственно. Обращает на себя внимание способность женского организма спон-

танно освобождаться от инфекции ВПЧ. Самостоятельная элиминация ВПЧ происходит у женщин моложе 30 лет в 60% случаев.

В РФ признаки ВПЧ-инфекции выявляются у 15–34% женщин общей популяции и у 44,9% пациенток, обследуемых на наличие заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП).

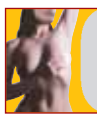
Факторами риска возникновения РШМ помимо ВПЧ-инфекции являются раннее начало половой жизни, наличие большого числа и частая смена половых партнеров, наличие других ЗППП, активное и пассивное курение, иммунодефицитное состояние, длительное использование высоких доз пероральных контрацептивов.

Различают два вида профилактики РШМ. Первичная профилактика включает в себя на государственном уровне — повышение благосостояния населения, программы поддержки молодой семьи, ограничение рекламы и продажи табачных изделий, кино- и видеопродукции, скрыто или явно пропагандирующей беспорядочную половую жизнь; на врачебном уровне — ведение санитарно-просветительской работы, рекомендации по использованию барьерных методов контрацепции, профилактику, выявление и лечение ЗППП. Особое место в первичной профилактике РШМ занимает применение противовирусных ВПЧ-вакцин.

Вторичная профилактика РШМ состоит в выявлении изменений шейки матки, предшествующих возникновению РШМ, и их устранении путем различных врачебных мероприятий. Важнейшим компонентом вторичной профилактики РШМ является проведение скрининга (тотального обследования) женщин, цель которого — диагностика предраковых состояний с последующим их устранением.

Особенно важное место в предупреждении РШМ отводится вакцинации против ВПЧ-инфекции. В настоящее время созданы две профилактические ВПЧ-вакцины, включающие антигены ВПЧ 16 и 18 типов, преобладающих среди причин возникновения РШМ. При этом для создания вакцины используют наиболее иммуногенные поздние структурные вирусные белки, которые получены генно-инженерным способом. Путем самосборки они превращаются в вирусоподобные частицы, не содержащие ДНК (т.е. они не могут вызывать инфекционный процесс).

Квадривалентная (ВПЧ 16, 18, 6, 11) вакцина Гардасил зарегистрирована с июня 2006 г. уже в 80



АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

странах мира. Она включена в национальные календари иммунизации США, Австралии и большинства стран Евросоюза и нашла широкое применение во многих странах мира. Бивалентная (ВПЧ 16, 18) вакцина Церварикс недавно зарегистрирована в Австралии.

Квад্রивалентная вакцина против ВПЧ Гардасил была зарегистрирована Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ с разрешением к применению в России 24 ноября 2006 г. Она зарегистрирована в качестве первой и единственной в Российской Федерации вакцины, показанной к применению у детей и подростков обоего пола в возрасте от 9 до 17 лет и молодых женщин (от 18 до 26 лет) для предупреждения заболеваний, вызываемых ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов.

Согласно данным G. Dubin (2005), серологический ответ на введение вакцины в 2 раза выше у девочек 10–14 лет, чем у женщин 15–25 лет. Это свидетельствует о целесообразности вакцинации в более раннем возрасте.

По данным P. Boyle и соавт. (2003), двухвалентная вакцина против 16 и 18 типов ВПЧ может предупреждать РШМ более чем в 70% случаев. Квад্রивалентная вакцина против типов 16, 18, 6 и 11 способна предупредить возникновение РШМ в 80% случаев.

Профилактическая эффективность вакцинации квад্রивалентной вакциной оценивалась в четырех рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследованиях. Комбинированный анализ результатов исследований и последующего пятилетнего наблюдения показал, что эффективность предотвращения инфицирования достигала 94,7%.

Защита же от развития CIN 2/3, аденокарциномы in situ (AIS) составила 99%, а VIN и VaIN – 100%.

Включение в состав квад্রивалентной вакцины дополнительного числа типов ВПЧ представляется нецелесообразным из-за небольшого роста эффективности и существенного увеличения ее стоимости, в то время как наличие в составе вакцины ВПЧ 6 и 11 типов является ее явным преимуществом, так как обеспечило дополнительную 99% защиту от генитальных кондилом, более 90% которых вызывается именно этими типами ВПЧ. Кроме того, установлено, что вакцина обеспечивает перекрестную защиту у 40,6% вакцинированных в отношении любых цитологических нарушений, вызванных другими онкогенными типами вируса.

Переносимость Гардасила хорошая, лишь 0,1% испытуемых прекратили участие в исследовании из-за побочных явлений. В клинических исследованиях у пациентов, получавших Гардасил, наблюдались следующие побочные явления: боль в месте инъекции (83,9 против 75,4% в группе плацебо), припухлость (25,4 против 15,8%), покраснение кожи (24,6 против 18,4%), повышение температуры тела (10,3 против 8,6%), тошнота (4,2 против 4,1%), зуд (3,1 против 2,8%) и головокружение (2,8 против 2,6%).

В настоящее время принято считать, что вакцинация предназначена не для лечения РШМ, а только для его предупреждения.

Женщины, вакцинированные против ВПЧ-инфекции, должны проводить скрининговое обследование в соответствии с рекомендацией врача.

Вакцинация против ВПЧ-инфекции является реальным путем предупреждения РШМ, позволяющим существенно снизить частоту этой патологии.

### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Ю.Н., Лышев А.А., Сафронникова Н.Р. ПВИ у здоровых женщин Санкт-Петербурга. *Вопр онкол* 2000;6(2):175–9.
2. Бебнева Т.Н., Прилепская В.Н. Папилломавирусная инфекция и патология шейки матки. *Гинекология* 2001;3(3):77–83.
3. Киселев В.И., Ашрафян Л.А. и др. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология* 2002;6(4):174–80.
4. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н. Генитальная папилломавирусная инфекция и рак шейки матки. Томск, Изд-во НТЛ; 2002.
5. Кулаков В.И., Аполихина Н.А., Аполихина И.А. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий женщин и их значение для скрининга рака шейки матки. *Гинекология* 2000;1:4–8.
6. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М., Аэрограф-медиа; 2001.
7. Профилактика рака шейки матки: Руководство. М., МЕДпресс-информ; 2007.
8. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Бебнева Т.Н. Патология шейки матки. Диагностические возможности цитологического скрининга. *Акуш и гинекол* 1999;(3):45–50.
9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение. Автореф. Дис. ... докт. мед. наук. М.; 2003.
10. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342–50.
11. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645–51.
12. Schiller J. Papillomavirus-like particle vaccines for cervical cancer. *Mol Med Today* 1999;5:209–15.
13. Vaccines. Plotkin S.A., W.A. Orenstein (eds). 4th ed. 2004.
14. World Health Organisation (WHO). *Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice.* Geneva, WHO; 2006.
15. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. The Future II Study Group. *Lancet* 2007;369:1861–8.
16. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693–702.

# Представляем ГАРДАСИЛ®



## Первая и единственная квадриналентная вакцина, которая защищает от

- ▶ **РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **РАКА ВУЛЬВЫ И ВЛАГАЛИЩА**
- ▶ **ДИСПЛАЗИЮ ШЕЙКИ МАТКИ**
- ▶ **ГЕНИТАЛЬНЫХ КОНДИЛОМ,**

**вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.**

ГАРДАСИЛ® – это вакцина, предназначенная для предотвращения рака шейки матки, рака вульвы и влагалища; предраковых или диспластических поражений шейки матки, вульвы, влагалища и генитальных кондилом, вызываемых вирусом папилломы человека 6, 11, 16 и 18 типов.

Так же как и любая другая вакцинация, иммунизация вакциной ГАРДАСИЛ может защитить не всех вакцинированных.

Эта вакцина не предназначена для лечения существующих заболеваний: активного генитального кондиломатоза; рака шейки матки, вульвы или влагалища; интраэпителиальных неоплазий шейки матки, вульвы или влагалища.

**Настало время вакцинировать:  
детей, подростков и молодых женщин от 9 до 26 лет.**

**Перед назначением вакцины ГАРДАСИЛ, пожалуйста, прочтите полную Инструкцию по Применению.**

#### ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ГАРДАСИЛ®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: вакцина против вируса папилломы человека квадриналентная рекомбинантная (6, 11, 16, 18 типов). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: проведение полного курса вакцинации приводит к образованию специфических антител к четырем типам ВПЧ – 6, 11, 16 и 18 – в защитном титре более чем у 99% вакцинированных на период не менее 36 месяцев во всех возрастных группах. **Вакцина ГАРДАСИЛ® обладает практически 100%-ной эффективностью в предотвращении индуцированных 6, 11, 16 и 18 типами ВПЧ раковых заболеваний половых органов, предраковых эпителиальных дисплазий и генитальных кондилом.** НАЗНАЧЕНИЕ: вакцина ГАРДАСИЛ® показана к применению детям и подросткам в возрасте от 9 до 17 лет и молодым женщинам в возрасте от 18 до 26 лет для предупреждения перечисляемых далее заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека типов 6, 11, 16 и 18: рака шейки матки, вульвы и влагалища; генитальных кондилом (*condiloma acuminata*); предраковых диспластических состояний: аденокарциномы шейки матки *in situ* (AIS); цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 и 3 степени (CIN 2/3); внутриэпителиальной неоплазии вульвы 2 и 3 степени (VIN 2/3); внутриэпителиальной неоплазии влагалища 2 и 3 степени (VaIN 2/3); цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 степени (CIN 1). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к активным компонентам и наполнителям вакцины. При возникновении симптомов гиперчувствительности после введения вакцины ГАРДАСИЛ® введение последующей дозы вакцины противопоказано. Нарушения свертываемости крови вследствие гемофилии, тромбоцитопении или на фоне приема антикоагулянтов являются относительным противопоказанием к введению вакцины. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ: вакцина ГАРДАСИЛ® отнесена к категории «B». Воздействие вакцины на репродуктивную функцию женщины и на плод у беременных не изучалось. Вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить кормящим женщинам. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: вакцину ГАРДАСИЛ® вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу или переднебоковую область бедра. Не вводить внутривенно. Разовая доза вакцины для всех возрастных групп составляет 0,5 мл. Рекомендуемый курс вакцинации состоит из 3 доз и проводится по схеме (0–2–6 мес): первая доза – в назначенный день; вторая доза – через 2 мес после первой; третья доза – через 6 мес после первой. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: вакцину ГАРДАСИЛ® можно вводить одновременно (в другой участок) с рекомбинантной вакциной против гепатита В. Применение анальгетиков, противовоспалительных препаратов, антибиотиков, витаминных препаратов, гормональных контрацептивов не влияло на эффективность, иммуногенность и безопасность вакцины. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: после введения вакцины в отдельных случаях могут развиваться местные (покраснение, припухлость, болезненность, зуд) и общие (головная боль, кратковременное повышение температуры) реакции: по данным проведенных клинических исследований, их совокупная частота не превышает 0,1%. Учитывая теоретическую возможность развития аллергических реакций немедленного типа у особо чувствительных лиц, за привитыми необходимо обеспечить медицинское наблюдение в течение 30 мин. Место проведения вакцинации должно быть оборудовано средствами противошоковой терапии. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: вакцина ГАРДАСИЛ® не предназначена для лечения заболеваний: рака шейки матки, вульвы или влагалища, CIN, VIN или VaIN или активного кондиломатоза. Препарат не защищает от заболеваний, вызванных ВПЧ иных типов и другой этиологии. Как и при введении любой инъецируемой вакцины, всегда нужно иметь наготове соответствующие лекарственные средства на случай развития редкой анафилактической реакции на введение вакцины. Вакцину ГАРДАСИЛ® следует вводить с осторожностью лицам с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечной инъекции у таких лиц может развиться кровотечение. Вакцинируемых следует предупредить о необходимости предотвращения от беременности в течение курса вакцинации, о необходимости сообщать врачу или медсестре о любых нежелательных реакциях, а также о том, что вакцинация не заменяет и не отменяет рутинных скрининговых осмотров. Для достижения эффективных результатов курс вакцинации должен быть завершен полностью, если для этого не имеется противопоказаний. ФОРМА ВЫПУСКА: 1 доза (0,5 мл) помещена во флакон (объемом 3 мл). УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 до +8 °С, в защищенном от света месте. НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.

ГАРДАСИЛ® является зарегистрированной торговой маркой

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.



Авторские права © 2007 принадлежат компании Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.  
Все права защищены.  
121059, Москва, пл. Европы, 2. Гостиница «Радиссон-Славянская», Южное крыло  
Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276

  
**ГАРДАСИЛ®**  
[Квадриналентная Рекомбинантная Вакцина  
Против Вируса Папилломы Человека (6,11,16,18 типов)]



## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ХОРИОКАРЦИНОМЫ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ СОЧЕТАННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Ю.С. Сидоренко, Г.А. Неродо, В.А. Иванова, Е.М. Непомнящая

ФГУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росздрава, Ростов-на-Дону

*CLINICOMORPHOLOGICAL PARALLELS OF CHORIOCARCINOMA UNDER THE ACTION OF COMBINED CHEMOTHERAPY*

*Yu.S. Sidorenko, G.A. Nerodo, V.A. Ivanova, Ye.M. Nepomnyashchaya*

*Rostov Research Oncological Institute, Russian Agency for Health Care, Rostov-on-Don*

*The paper summarizes the results of treatment in patients with uterine trophoblastic choriocarcinoma, who have been followed up at the Department of Gynecology, Rostov Research Oncological Institute, since 1976. Combined chemotherapy (autoblood chemotherapy + endolymphatic chemotherapy) is shown to result in significant tumor pathomorphism and to provide a noticeable clinical effect.*

Долгое время опухоли трофобласта относили или к раковым опухолям, или к саркомам. В настоящее время к трофобластическим неоплазиям относят пузырный занос (частичный, полный), инвазивный пузырный занос, хориокарциному, трофобластическую опухоль плацентарного ложа и эпителиоидную трофобластическую опухоль [1, 2]. Однако такая классификация оказалась неполной, так как в нее не вошли состояния, при которых после удаления пузырного заноса сохранялся высокий уровень хорионического гонадотропина (ХГ), что указывало на наличие в организме трофобластической опухоли, не подтвержденной при гистологическом исследовании [3–5].

Опухоль трофобласта — опухоль женских половых органов, обладающая способностью синтезировать ХГ. Величина его экскреции в большинстве случаев прямо пропорциональна объему активной опухолевой ткани: чем выше уровень ХГ, тем больше опухолевая масса и тем хуже прогноз заболевания. К факторам риска относят уровень ХГ более 1000 мМЕ/л, критическим считают уровень свыше 100 000 мМЕ/л. Факторы риска, определенные группой экспертов ВОЗ, дали клиницистам дополнительные возможности в плане выработки адекватной тактики ведения больных. Раннее выявление трофобластических неоплазий в целом и хориокарциномы в частности, учет факторов риска при составлении плана лечения, адекватность и системность курсов химиотерапии (ХТ) являются обязательными для успешного лечения [6].

Терапия неметастатических форм трофобластической болезни даже при плохом прогнозе заболевания чаще всего оказывается успешной, но до настоящего времени результаты лечения больных III и IV стадиями хориокарциномы матки (ХКМ) не всегда удовлетворяют врачей. Поиск новых возможностей воздействия на неблагоприятный в прогностическом плане тип ХКМ остается актуальным.

Гинекологическое отделение Ростовского научно-исследовательского онкологического инсти-

тута занимается проблемой патологии трофобласта с 1976 г. [7–9].

На основании собственных результатов лечения наиболее эффективным и наименее токсичным мы считаем введение цитостатиков на аутокрови, дополняемое при распространенных процессах эндолимфатическим введением противоопухолевых препаратов (сочетанная ХТ).

Непосредственные результаты полихимиотерапии у больных трофобластической ХКМ I–II стадий с плохим прогнозом и высоким риском развития резистентности отражены в табл. 1.

Непосредственные результаты сочетанной ХТ распространенных форм ХКМ III–IV стадий, представленные в табл. 2, подтверждают высокую эффективность сочетанной полихимиотерапии (ПХТ).

Гистологическому исследованию подвергался материал, полученный у больных после выскабливания полости матки, гистероскопии и гистерэктомии.

Патоморфоз ХКМ оценивали на тканевом, клеточном и ультраструктурном уровнях; патоморфоз на клеточном уровне — по наличию в опухоли дистрофически измененных клеток. Дистрофическим изменениям придается большое значение, поскольку одним из возможных путей редукции опухоли является постепенное развитие в опухолевых клетках своеобразных некробиотических и дистрофических процессов с последующим рассасыванием детрита. В качестве критериев повреждающего действия противоопухолевой терапии рассматривали вакуолизацию ядра и цитоплазмы, карио- и цитолизис, кариопикноз, кариорексис; митотическую активность.

При макроскопическом исследовании нелеченых ХКМ опухоль чаще всего имела вид губчатого мягкого узла с нечеткими границами, выступающего в полость матки, нередко в области трубного угла. Реже наблюдалась диффузная форма опухоли в толще стенки матки. Размеры опухоли достигали от 3 до 5 см в диаметре. В связи с чередованием очагов некроза и кровоизлияний цвет

Таблица 1. Результаты лечения ХКМ (число больных) I—II стадии

Стадия	Симптомы	Курс химиотерапии						После лечения	
		1-й		2-й		3-й		абс.	%
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	Прекращение кровянистых выделений	27	75	9	25	—	—	36	100,0*
	Исчезновение болей	36	100	—	—	—	—	36	100,0*
	Нормализация размеров тела матки	18	50	12	33,3	3	8,3	33	91,7±4,5*
	Нормализация уровня ХГ	5	13,9	23	63,9	8	22,2	36	100,0*
	Восстановление менструального цикла	4	11,1	15	41,7	10	27,8	29	80,6±6,5*
	Отрицательное УЗИ	19	52,8	16	44,4	1	2,8	36	100,0*
II	Прекращение кровянистых выделений	5	71,4	2	28,6	—	—	7	100,0*
	Исчезновение болей	7	100	—	—	—	—	7	100,0*
	Нормализация размеров тела матки	3	42,8	4	57,1	—	—	7	100,0*
	Регрессия метастатических узлов	5	71,4	2	28,6	—	—	7	100,0*
	Нормализация титра ХГ	2	28,6	4	57,1	1	14,3	7	100,0*
	Восстановление менструального цикла	—	—	3	42,8	2	28,6	5	71,4±17,0
Отрицательное УЗИ	—	—	4	57,1	3	42,8	7	100,0*	

Здесь и в табл. 2:  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения.

опухоль был пестрым: темно-багровый или темно-коричневый с желтыми вкраплениями.

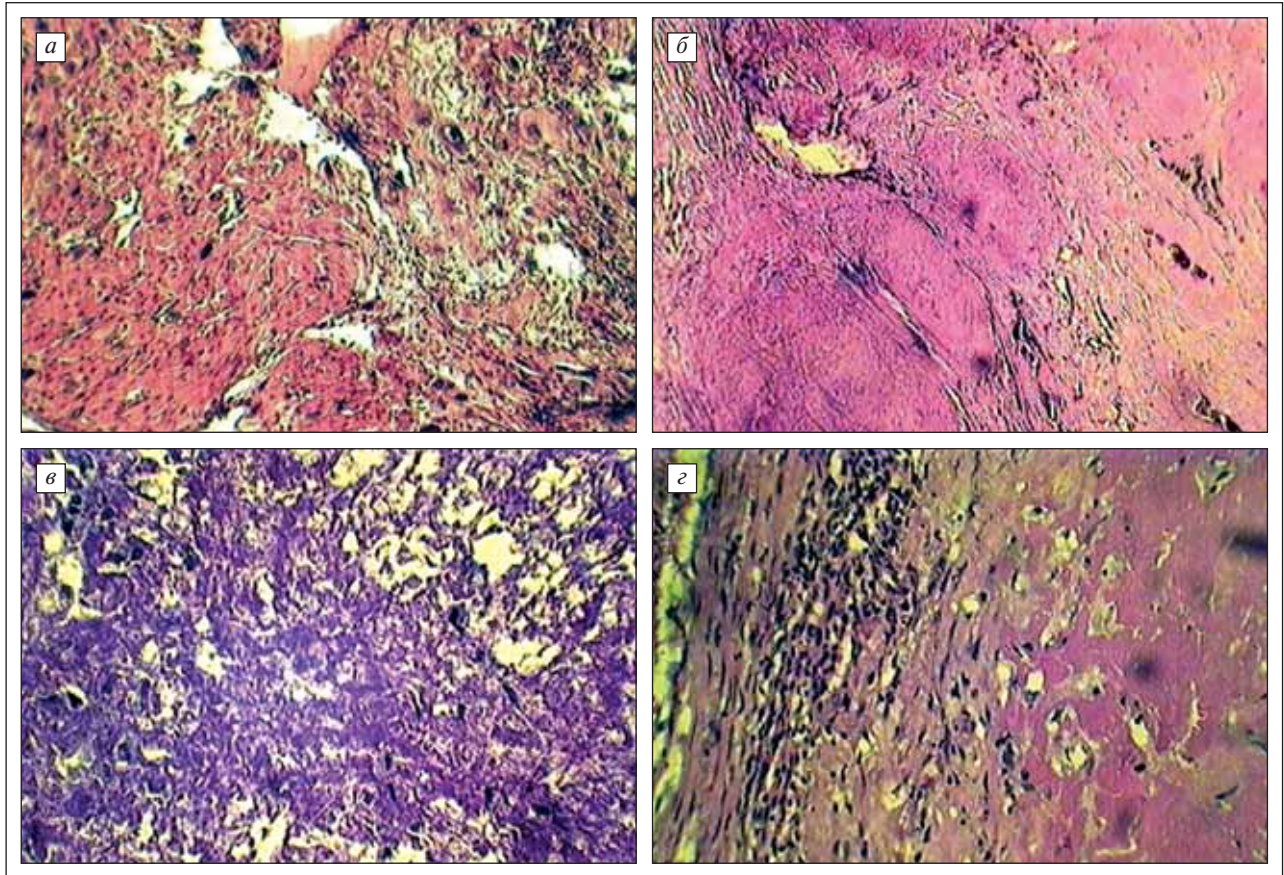
При гистологическом исследовании наблюдалась инвазия опухолевыми клетками миометрия, в ткани опухоли и по их периферии имелась

слабая лимфоплазмочитарная инфильтрация (см. рисунок, а).

После проведения сочетанной ХТ макроскопически опухоль в большинстве случаев не визуализировалась. На ее месте наблюдались лишь инт-

Таблица 2. Результаты лечения ХКМ (число больных) III—IV стадии

Стадия	Симптомы	Курс химиотерапии								После лечения	
		1-й		2-й		3-й		4-й		абс.	%
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
III	Прекращение кровянистых выделений	9	75	3	25	—	—	—	—	12	100,0*
	Исчезновение болей	7	58,3	1	8,3	—	—	—	—	8	66,7±13,1
	Нормализация размеров тела матки	2	16,7	6	50	4	33,3	—	—	12	100,0*
	Нормализация титра ХГ	—	—	3	25	5	41,7	2	16,7	10	83,3*
	Восстановление менструального цикла	—	—	2	16,7	5	41,7	2	16,7	9	75±12,5
	Отрицательное УЗИ	1	8,3	5	41,7	6	50	—	—	12	100,0*
Регрессия метастатических узлов	2	16,7	5	41,7	4	33,3	1	8,3	12	100,0*	
IV	Прекращение кровянистых выделений	1	50	—	—	—	—	—	—	1	
	Исчезновение болей	1	50	—	—	—	—	—	—	1	
	Нормализация размеров тела матки	—	—	1	50	1	50	—	—	2	
	Регрессия метастатических узлов	—	—	1	50	—	—	—	—	1	
	Нормализация титра ХГ	—	—	—	—	1	50	—	—	1	
	Восстановление менструального цикла	—	—	—	—	1	50	—	—	1	
Отрицательное УЗИ	—	—	—	—	1	50	—	—	1		



*ХКМ без лечения и под воздействием сочетанной ХТ. Гематоксилин и эозин (а, б, г), ШИК-реакция (в)  
 а — нелеченая ХКМ; инвазия опухолевыми клетками миометра. Среди опухолевых клеток и по периферии слабая лимфоплазмоцитарная инфильтрация,  $\times 100$ ; б — ХКМ после сочетанной ХТ. Склероз и гиалиноз в опухоли с одиночными дистрофически измененными опухолевыми клетками,  $\times 200$ ; в — ХКМ после сочетанной ХТ. Резко положительная ШИК-реакция, грубые уплотненные ретикулиновые волокна,  $\times 100$ ; г — ХКМ после сочетанной ХТ. Выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация по периферии гиалиновых масс, образовавшихся на месте погибшей опухоли,  $\times 100$*

рамуральные очаги склероза бело-серого цвета с коричневым оттенком с вкраплениями едва различимых участков желтого цвета — некрозов. Таким образом, на месте опухолей определялись образования в форме рубцов неправильной формы, состоящих из более плотной ткани по сравнению с окружающим миометрием.

При гистологическом исследовании на месте опухоли определялись очаги склероза и гиалиноза с небольшими участками некротически измененных тканей. Встречались единичные клетки с резко выраженными дистрофическими изменениями или их небольшие скопления, либо клетки-«тени» (см. рисунок, б). ШИК-реакция была резко положительной, выявлялись грубые, уплотненные волокна (см. рисунок, в). По периферии отмечалась выраженная диффузная инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами, лимфоидными и плазмочитарными элементами, иногда — макрофагами (см. рисунок, г).

Данные о митотической активности и характере патологических митозов представлены в табл. 3.

Проведенное морфометрическое исследование выявило, что в опухолях до лечения митотиче-

ская активность была достаточно высокой и составила в среднем  $48,1_{0/00}$ . Большинство из наблюдавшихся митозов были патологическими —  $56,3\%$  случаев. Наиболее часто наблюдались отставание хромосом в метафазе —  $28,3\%$  случаев, а также к-митозы —  $16,4\%$ . После применения СПХТ количество митозов было снижено в 4 раза (до  $12_{0/00}$ ). В то же время доля патологических митозов значительно возросла и составила  $80\%$ , причем  $48,1\%$  из них приходилось на к-митозы, что объясняется токсическим действием химиопрепаратов на опухолевые клетки. После сочетанной ХТ ни в одной опухоли делящихся клеток обнаружено не было. Некробиотические и дистрофические изменения в клетках ХКМ отражены в табл. 4.

В интактных ХКМ уровень дистрофических изменений был высоким и составил в среднем  $100,7\%$ . Имели место кариолизис, вакуолизация цитоплазмы и вакуолизация ядра. После СПХТ более половины ( $595,8\%$ ) клеток были с признаками повреждения. Преобладал кариопикноз —  $248,2\%$ , на втором месте кариорексис —  $145,1\%$ . После применения сочетанной ХТ в склеротизи-

Таблица 3. Митотическая активность (в %) и соотношение видов патологических митозов в хориокарциномах до лечения и под действием системной ПХТ (СПХТ)

Группа больных	Митотическая активность	Патологические митозы			Нормальные митозы
		отставание хромосом в метафазе	к-митоз	другие	
Без лечения	48,1±2,3 (100)	13,6±0,7 (28,3)	7,9±0,3 (16,4)	5,6±0,2 (11,6)	21±1,5 (43,7)
СПХТ	12±0,6 (100)	2,2±0,7 (18,4)	5,8±0,2 (48,1)	1,6±0,05 (13,5)	2,4±0,2 (20)

Примечание. В скобках — процент митозов.

Таблица 4. Некробиотические и дистрофические изменения в клетках хориокарцином до лечения и под действием различных методов химиотерапии (%)

Дистрофические изменения	Группа больных		
	без лечения	СПХТ	сочетанная ХТ
Вакуолизация ядра	15,8±0,8	34,7±1,4	8,1±0,4
Вакуолизация цитоплазмы	19,5±1	45,8±3,1	11,9±0,7
Кариолизис	20,2±1,1	37,4±1,9	15,4±0,5
Кариорексис	6,7±0,3	145,1±8,3	315,1±17,2
Кариопикноз	10,8±0,5	248,2±13,5	647,2±36
Цитолизис	27,7±1,3	84,6±3,9	2,3±0,1
Всего...	100,7±5,9	595,8±30,1	1000

Таблица 5. Структурные компоненты ХКМ без лечения и под действием различных методов ХТ (%)

Группа больных	Структурный компонент опухоли		
	паренхима	фибринозно-геморрагические массы/фиброз/гиалиноз	очаги некроза
Без лечения	44,7±2,1	45,5±2,7	9,8±0,3
СПХТ	15,3±0,8	45,8±2,8	38,9±2,1
Сочетанная ХТ	0,9±0,01	95,6±5,1	3,2±0,1

рованных массах наблюдались одиночные клетки или мелкие их комплексы с выраженными признаками повреждения.

Площади структурных компонентов ХКМ представлены в табл. 5.

В интактных ХКМ паренхима опухоли и поля фибринозно-геморрагических масс занимали примерно одинаковую площадь — 44,7 и 45,5% со-

ответственно. Очаги некроза встречались в паренхиме и составили 9,8%.

После СПХТ площадь, занимаемая жизнеспособной паренхимой, сократилась почти в 3 раза за счет значительного увеличения очагов некрозов в опухоли. Массы уплотненного фибрина составили примерно такую же долю в опухоли (45,8%), какую в интактных ХКМ занимали фибринозно-геморрагические массы (45,5%). Это можно объяснить тем, что в фибринозно-геморрагических массах на месте лизированных эритроцитов произошло выпадение фибриновых масс с последующим превращением их в фибриноид.

После применения сочетанной ХТ площадь паренхимы в опухолях составила 0,9%, основную часть ХКМ занимали поля склероза с признаками гиалиноза — 95,6%.

Таким образом, под действием сочетанной ХТ отмечался патоморфоз опухоли, заключающийся в необратимых некробиотических и дистрофических процессах, очаговой лимфоцитарной инфильтрации, отражавшей иммунный статус, подавлении митотической активности. Обнаруженные морфологические изменения полностью коррелировали с клиническим течением заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Толокнов Б.О., Лактионов К.П., Гарин А.М. и др. Хориокарцинома матки. М.; 2000.
2. Cheung A.N. Pathology of gestational trophoblastic diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17(6):849—68.
3. Bagshawe K.D. Treatment of high-risk choriocarcinoma. J Reprod Med 1984;29:813—20.
4. Benjapibal M., Watanagana T., Senawong S. et al. The correlation of beta-subunit human chorionic gonadotropin level in the serum and first morning urine of patients with gestational trophoblastic disease. J Med Assoc Thai 2001;84(7):1000—5.
5. Herbst H., Horn L.C., Loning T. Trophoblast lesions and trophoblast tumors. Pathologie 1999;20(1):72—81.
6. Rodabaugh K.J., Bernstein M.R., Goldstein D.P., Berkowitz R.S. Natural history of postterm choriocarcinoma. J Reprod Med 1998;43(1):75—80.
7. Иванова В.А. Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении больных хориокарциномой матки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д; 1986.
8. Иванова В.А., Селезнева Г.М., Федотова Т.А. Эффективность комбинированной химиотерапии при хориокарциноме в зависимости от метода лечения. В кн.: Пути повышения качества жизни онкологических больных. М.; 1999. с. 137—9.
9. Иванова В.А. Оптимизация методов лечения хориокарциномы матки. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов н/Д; 2006.

## ПРОТИВОВИРУСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ДИСПЛАЗИЙ И ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

И.Н. Григорьева<sup>1</sup>, А.Г. Кедрова<sup>2</sup>, О.А. Глазкова<sup>1</sup>, В.В. Кузнецов<sup>2</sup>, А.Н. Грицай<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии ГОУ ДПО РМАПО, Москва; <sup>2</sup>ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Рак шейки матки (РШМ) по распространенности занимает 5-е место среди онкологических заболеваний в мире, 2-е место в мире по смертности женщин от рака и даже в развитых странах – 2-е место среди причин смертности от рака у женщин до 45 лет [1]. РШМ составляет 6,8% от всех злокачественных опухолей женщин, занимая 10-е место по величине прироста среди онкологической патологии [2], при этом частота заболеваемости в мире варьирует от 10 до 80 случаев на 100 000 женского населения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире РШМ диагностируется более чем у 500 000 женщин, при этом 270 000 больных умирают в течение года в связи с поздней диагностикой заболевания [3, 4].

В Российской Федерации заболеваемость РШМ составляет 12 на 100 000 женского населения, а летальность – 4,6% от всех смертей от онкологической патологии у женщин, что несколько выше, чем в развитых европейских странах [2].

Развитие РШМ не является сиюминутным процессом; по данным ВОЗ, временной период, необходимый для перехода от легкой дисплазии в рак, может составлять от 3 до 8 лет в зависимости от иммунного статуса больной, типа папилломавирусной инфекции, сопутствующей патологии и наличия дополнительного бактериального инфицирования [3, 5]. Современные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что развитие РШМ в 99,7% случаев связано с инфицированием вирусом папилломы человека (HPV) [4]. В связи с этим одним из этапов вторичной профилактики инвазивных форм РШМ являются своевременное лечение диспластических процессов эктоцервикса и вакцинация против вирусной инфекции. В настоящее время уже в 80 странах мира, в том числе в РФ, зарегистрирована квадривалентная вакцина против HPV, что является главным компонентом первичной профилактики инвазивных форм РШМ.

В международных многоцентровых рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследованиях, включающих более 20 000 участников, квадривалентная вакцина Гардасил (MSD) показала 99% профилактическую эффективность в предотвращении облигатных и непосредственных прекурсоров РШМ: цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) II и III степени и аденокарциномы *in situ* [6], а также 100% эффективность в предотвращении предрака

вульвы и влагалища – VIN 2/3 и VaIN 2/3 [7], ассоциированных с HPV 16 и 18 типов.

Разработка молекулярных методов определения ДНК вируса в клетках эктоцервикса (полимеразная цепная реакция, Hybrid Capture) существенно повысила точность диагностики HPV-инфекции, особенно при скрытом ее течении, а при клинически выраженных поражениях помогла провести типирование генетических вариантов вируса. Существует значительный разброс мнений по поводу лечебной тактики в отношении генитальной вирусной инфекции, что и определяет нестандартный врачебный подход [5, 8–13].

Исследования Международной ассоциации по биологическому изучению РШМ (IBSCC) показали, что HPV, преимущественно 16 и 18 типов, содержится в 97% образцов РШМ [8, 14, 15]. Выделено 13 онкогенных типов HPV: типы 16, 18, 45 встречались в 58, 25 и 13% случаев соответственно при РШМ в США [16]. Вирус инфицирует эпителиальные клетки базального слоя мембраны шейки матки, где и обнаруживается эписомальный вирусный геном (см. рисунок). Репликация ДНК вируса и синтез связанных с ней капсидных белков изменяют клеточный цикл и приводят к клеточной атипии, что занимает от 1 года до 3 лет.

Пока вирус находится в эписомальном состоянии, наблюдаются доброкачественные процессы. В возникновении эпителиальной дисплазии выделяют два ключевых момента: блокирование факторов транскрипции и модификацию структуры хроматина, что на раннем этапе приводит к гиперэкспрессии белков E1, E2, E4, E5 и E7, важных белков онкогеназа, а в последствии генов L1 и L2, осуществляющих опосредованный контроль клеточного цикла и дифференцировки клеток посредством контроля за p53 и pRB (белок ретинобластомы). Гиперпролиферативная активность в инфицированных клетках приводит к накоплению генетических повреждений и в конечном счете к малигнизации. Гиперэкспрессия белков E6 и E7 развивается на фоне снижения продукции E2 и участвует в регуляции клеточного цикла несколькими путями. Белки E6 и E7 способны образовывать стабильный комплекс с белком pRB, вызывая его деградацию, что приводит к высвобождению транскрипционного фактора E2F, стимулирующего транскрипцию генов, необходимых для репликации ДНК и S-фазы клеточного цикла; E7 также влияет

на активность целого ряда белков клеточного цикла, таких как циклины А и Е, cdk-2-киназу и ингибиторы циклинзависимых киназ p21 и p27 II [3, 10, 18]. Таким образом, развитие РШМ является многостадийным процессом, который занимает длительное время, и направленное действие вакцины на этапе продукции L1 и L2 оказывает защитное действие против вирусной инфекции до проникновения в генном клетки и начала трансформации.

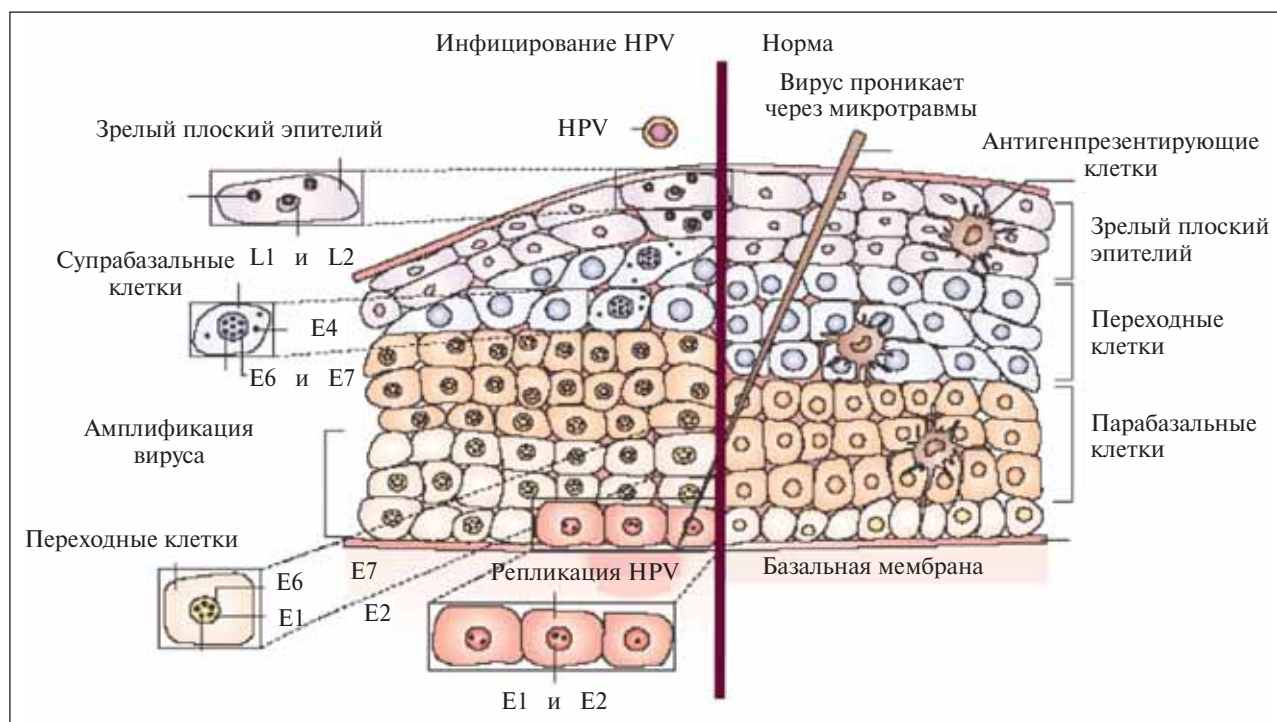
Диагностика предраковых состояний осуществляется при гинекологическом осмотре с кольпоскопией и путем достаточно простых цитологических и гистологических методов, однако на современном этапе на первый план выходит выявление женщин, инфицированных HPV-типами высокого онкогенного риска – 16 и 18 [8, 13, 19, 20].

В связи с появлением вирусной концепции цервикального канцерогенеза принципиально изменились и подходы к лечению диспластических процессов шейки матки. В настоящее время хирургические методы продолжают играть основную роль, но уже совместно с этиопатогенетической терапией [12]. При эпителиальной дисплазии шейки матки (CIN II–III) вирус уже содержится в геноме клетки, и одни противовирусные препараты бессильны остановить процесс опухолевой трансформации. Измененные клетки должны быть удалены любым известным хирургическим способом (криодеструкция, диатермокоагуляция, лазеровапоризация, конизация или ампутация шейки матки). Метод выбирается индивидуально в зависимости от степени и локализации поражения. Однако учитывая иммунный статус больных РШМ, все хирургические методы ле-

чения должны сочетаться с воздействием на иммунный гомеостаз и геном вируса. Это обусловлено тем, что частота рецидивов дисплазий и преинвазивного РШМ после деструктивных методов лечения достаточно высока и составляет 15–26% [21, 22], особенно у больных с наличием белков Е6 и Е7 HPV в резцированной части шейки матки, поскольку остается этиопатогенетический фактор, т.е. вирусная инфекция, которая вновь провоцирует развитие неопластических процессов в цервикальном эпителии путем интеграции в клетки и выработки онкобелков. Следовательно, при наблюдении за женщинами, перенесшими хирургическое лечение по поводу диспластических процессов и карциномы *in situ* шейки матки, при строгом цитологическом контроле необходимо выполнять обследование на HPV, а при выделении вируса обязательно проводить противовирусное лечение [9, 10, 12, 14, 21, 23, 24].

Рядом авторов предлагаются различные иммуномодуляторы и иммунокорректоры в качестве комплексной терапии HPV. В схемах широко применяются Т-клеточные иммуномодуляторы, противовирусные средства, препараты рекомбинантного интерферона. Хотя необходимость противовирусного лечения очевидна, на практике только 10–15% женщин, имеющих положительные результаты теста на HPV, получают необходимое лечение [9]. Широкое разнообразие иммуномодулирующих препаратов, отсутствие методических рекомендаций для гинекологов приводят к тому, что женщина обращается к специалисту уже при развитии рецидива в оставшейся части шейки матки или при наличии смешанной инфекции, что удлиняет процесс лечения.

Проблема



Путь развития HPV в шейке матки [17]

Этиопатогенетическая терапия имеет два основных направления:

- воздействие на этиологический фактор РНРV;
- блокирование основных механизмов канцерогенеза.

В настоящее время проходят I–II фазу клинического изучения несколько комбинированных лечебных вакцин, избирательно воздействующих на поврежденные вирусом клетки эктоцервикса с гиперэкспрессией белков E6 и E7 (CIN III, РШМ *in situ*, РШМ T1a–1bN0M0) или на этапе экспрессии белков L1 и L2 (простые эктопии, CIN I–II). Данные вакцины включают компоненты, стимулирующие и неспецифический Т-клеточный иммунный ответ, чаще интерлейкины и колониестимулирующие факторы [25–28]. Частота клинического ответа на эти агенты при инвазивном РШМ и раке вульвы еще не превышает 50%, однако новые поколения вакцин в экспериментальных условиях уже показали обнадеживающие результаты.

Остальные известные средства, подавляющие репликацию вируса простого герпеса (ацикловир, ганцикловир), оказались малоэффективны при лечении папилломавирусной инфекции. Применение иммуномодуляторов типа виферона, панавира (биологически активное вещество GG17 – растительный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов) приводило к нормализации экспрессии ИЛ-10 – ингибитора синтеза ФНО- $\alpha$  и других цитокинов противовоспалительного ряда [9, 29]. Очевидна позитивная роль виферона и панавира в качестве местных (внутривагинальных) иммуномодуляторов [8, 9].

Слизистые оболочки, являющиеся механическим и функциональным барьером, играют роль иммунного фильтра, в котором можно выделить гуморальные (лизоцим, иммуноглобулины, интерлейкины, интерфероны) и клеточные компоненты (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, клетки Лангерганса), способствующие спонтанному выздоровлению до 80–90% первично инфицированных при половом контакте. Только у 10–20% женщин развивается персистирующая инфекция, запускающая механизм атипичической трансформации эпителиальной клетки [17, 21, 30, 31]. В целом локальный дисбаланс антигенпрезентирующей способности цервикального эпителия при CIN и РШМ сопровождается изменениями активности клеточного звена иммунной системы, в частности, активацией цитотоксических лимфоцитов, направленных на уничтожение клеток, презентующих белки E6 и E7 вируса [13]. Иммунный ответ может также проявляться стимуляцией лимфопролиферативного звена мононуклеарных клеток периферической крови и привлечением их в воспалительный очаг с вирусной инфекцией. Этот механизм активно изучается. Имеются разноречивые данные о роли гуморальных факторов иммунитета при НРV. Известно, что уровень

IgG и IgA повышается у пациенток, инфицированных вирусом. Так, гуморальное звено иммунной системы было изменено у 56% больных [21].

Наиболее часто для лечения вирусной инфекции применяются интерфероны и различные комплексные иммуномодуляторы. Являясь эндогенными цитокинами, они оказывают противовирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие ввиду их способности усиливать цитотоксическую активность Т-лимфоцитов [9]. Применение индукторов интерферона имеет преимущества перед введением экзогенных интерферонов, которые могут обладать рядом очевидных недостатков: повышенная вероятность возникновения аутоиммунных реакций, аллергенность, высокая стоимость курса лечения. Препараты типа амиксина, панавира, изопринозина (активное вещество инозиплекс – *inosine pranobex methisoprinol*) по способности индуцировать продукцию интерферона в 3 раза превосходят известные аналогичные препараты.

Однако в 60% случаев даже длительная интерферонотерапия не приводит к клиническому улучшению. Эффективность лечения напрямую зависит от уровня синтеза онкобелка E7. Этот белок нейтрализует противовирусную активность интерферонов, блокируя большинство генов, индуцируемых интерферонами. Кроме того, E7 внутриклеточно инактивирует фактор регуляции интерферонов, который включает транскрипцию генов, кодирующих синтез противовирусных белков. Это говорит о том, что белок E7 не только играет роль основного фактора малигнизации, но и определяет устойчивость клеток к интерферонотерапии, поэтому перед лечением интерферонами целесообразно определять уровень онкобелка E7 в биопсийном материале шейки матки. Его высокие значения могут свидетельствовать о неэффективности интерферонотерапии на первом этапе лечения НРV-зависимой патологии шейки матки [10, 21, 23]. Лечебная рекомбинантная вакцина против вируса была разработана на основе использования неструктурных белков НРV (E6 и E7) в качестве антигенов. Нейтрализация этих белков антителами, вырабатываемыми Т- и В-клетками иммунной системы организма при введении антигена, приводит к подавлению репликации ДНК вируса и торможению неконтролируемой пролиферации опухолевого клеточного пула. Доказана клиническая эффективность такой вакцинации: у больных с генитальными кондиломами в половине наблюдений достигалось излечение после одной вакцинации, при этом не отмечалось рецидивирования заболевания [11]. Применение профилактической квадριвалентной вакцины Гардасил, предотвращающей развитие вирусного инфицирования, основано на введении вирусоподобных частиц (состоящих из позднего структурного белка L1 четырех наиболее распространенных типов НРV – 16, 18, 6 и 11). Вирусоподоб-

ная частица представляет собой «пустой» капсид вируса без генома, она не может ни вызвать инфицирование, ни привести к обострению течения уже существующего заболевания. Именно поздние структурные белки естественного капсида HPV, который состоит из 360 копий белка L1 и 12 копий L2, обладают наибольшей иммуногенностью. В HPV-вакцине в качестве антигена используется белок L1, что является безопасным методом профилактики.

В последние годы появились убедительные доказательства того, что при хронических вирусных инфекциях может формироваться длительная иммуносупрессия [21]. Исследования иммунного статуса женщин с эпителиальными дисплазиями шейки матки остаются достаточно актуальными. Очевидное наличие иммуносупрессии у данной категории больных выдвигает проблему оптимизации иммуномодулирующей терапии и внедрение такого стандарта в клиническую практику. Препараты типа изопринозина, панавира подав-

ляют репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения. Кроме противовирусного действия препараты обладают и иммуномодулирующим свойством за счет индукции интерферонов. Также происходят стимуляция неспецифического иммунитета, усиление продукции интерлейкинов и синтеза антител, стимулирующих хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных клеток [9, 23, 29].

Адекватная иммунотерапия способствует более полной элиминации возбудителя и полноценной эпителизации шейки матки, что обеспечивает снижение частоты рецидивов и повышает эффективность терапии [9]. Особого внимания требуют пациенты, у которых отсутствует чувствительность к иммуномодуляторам, так как некорректируемое состояние иммунного гомеостаза повышает риск развития онкологического заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Bray F., Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm> (accessed March 15, 2005).
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ 2004 г. Вестн РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2006;17(3):15–37.
3. Kucera E., Sluitz G., Czerwenka K. Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100(1):72–6.
4. Munoz N.B.F. The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. *Bull Pan Am Health Organ* 1996;30:362–77.
5. Einstein M.H., Goldberg G.L. Human papillomavirus and cervical neoplasia. *Cancer Invest* 2002;20:1080–5.
6. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. The Future II Study Group. *Lancet* 2007;369:1861–8.
7. Joura E.A., Leodolter S., Hernandez-Avila M. et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693–702.
8. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Под ред. В.Н. Прилепской. М., МЕДпресс-информ; 2005.
9. Подзолкова Н.М., Созаева Л.Г., Осадчев В.Б. Папилломавирусная и герпетическая инфекции в акушерстве и гинекологии. Учебно-методическое пособие. М.; 2007.
10. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И., Чибнева Т.Н. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки. *Гинекология* 2000;2(3):42–8.
11. Русакевич П.С. Папилломавирусная инфекция. В кн.: Справочник врача женской консультации. Минск, Беларусь; 2001. с. 332–40.
12. Auburn K.J. Treatment of HPV-infection. *Clin Lab Med* 2000;20(2):407–21.
13. Barclay L., Lie D. HPV Screening alone may suffice for cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2006;7:547–55.
14. Киселев Ф.Л., Киселева Н.П., Кобзева В.К. Статус ДНК вируса папилломы человека в опухолях шейки матки. *Мол биол* 2001;35(3):470–6.
15. Smith J.S., Lindsay L., Keys J. et al. HPV type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical neoplasia. *Br J Cancer* 2006;96(44).
16. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796–802.
17. Frazer H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Rev Immunol* 2004;4(1):46–54.
18. Cuzick J., Clavel C., Petry K.-U. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095–101.
19. Александрова Ю.Н., Лышев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. *Вопр онкол* 2000;46(2):175–9.
20. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки. *Гинекология* 2000;1(2):4–8.
21. Zielinski G.D., Rozendaal L., Voorhorst F.J. et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol* 2003;91:67–73.
22. Plummer M., Franceschi S. Strategies for HPV prevention. *Virus Res* 2002;89:285–93.
23. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В. и др. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. *Гинекология* 2005;7(3):17–24.
24. Zielinski G.D., Rozendaal L., Voorhorst F.J. et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol* 2003;91:67–73.
25. Garcia-Hernandez E., Gonzalez-Sanchez J.L., Andrade-Manzana A. et al. Regression of papilloma high-grade lesion (CIN 2 and CIN 3) is stimulated by therapeutic vaccination with MVA E2 recombinant vaccine. *Cancer Gen Ther* 2006;13:592–7.
26. Corona Gutierrez C.M., Tinoco A., Navarro T. et al. Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesion (CIN1, CIN2, CIN3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus. *Hum Gene Ther* 2004;15:421–31.
27. Khleif S. Targeting human papillomavirus for cancer prevention and therapy. NCI, ASCO 2007. Educating book. p. 334–7.
28. Munderspach L., Wilczynski S., Roman L. et al. A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. *Clin Cancer Res* 2000;6:3406–16.
29. Забелев А.В., Долматова О.К., Сивоконева Е.Н. Результаты кольпоскопического скрининга и опыт применения изопринозина в лечении папилломавирусных поражений шейки матки. *ЕвроДон*; 2003.
30. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология* 2004;6(4):174–9.
31. Schiffman M.H. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;186:55–81.

## О ХИРУРГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ ГРАНУЛЕЗОКЛЕТОЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Н.С. Кержковская, К.И. Жордания, К.П. Лактионов, В.Н. Богатырев, О.А. Анурова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### *A SURGICAL STAGE OF TREATMENT FOR OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS*

*N.S. Kerzhkovskaya, K.I. Zhordania, K.P. Laktionov, V.N. Bogatyrev, O.A. Anurova*

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

*The authors present the results of treatment in 174 patients with adult and juvenile ovarian granulosa cell tumors (AOGCT and JOGCT) treated at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, and Moscow City Clinical Hospital No. 40 in 1964 to 2001. Extirpation/supravaginal amputation of the uterine and its appendages, greater omentum resection are an adequate scope of surgery for first-stage AOGCT. In late-stage AOGCT, in addition to the above scope, the efficiency of tumor removal should be achieved, by resorting to combined interventions in relation to the site of metastatic foci. By taking into account the benign pattern of early-stage JOGCT, it is inexpedient to resect the greater omentum. The contralateral ovary should be biopsied only when some doubts are cast upon its intactness and its biopsy specimens should undergo a compulsory emergency histological study. The scope of surgery for advanced JOGCT remains open to question.*

СИСТЕМЫ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ  
ОПУХОЛЕЙ

Гранулезоклеточные опухоли (ГКО) являются самыми частыми среди гормонпродуцирующих новообразований яичников и составляют, по данным разных авторов, от 1—2 до 7,5% всех опухолей яичников [1, 2]. Согласно Международной гистологической классификации опухолей яичников ВОЗ № 9 (1973), ГКО относятся к новообразованиям стромы — полового тяжа яичников, группе гранулезо-стромально-клеточных опухолей [3]. В 1995 г. R. Young и R. Scully [4] дополнили гистологическую классификацию ВОЗ (№ 9), выделив 2 типа ГКО: взрослый — ГКОВТ (95%) и ювенильный — ГКОЮТ (5%), учитывая возрастные характеристики тех контингентов больных, у которых преимущественно обнаруживались новообразования, и основываясь на значимых клинико-морфологических особенностях, характерных для каждого варианта. Большинство ГКО продуцирует эстрогены, что обуславливает яркую специфическую клиническую картину.

Объем хирургического вмешательства при ГКО до сих пор вызывает споры. Необходимо отметить, что хирургический этап в терапии ГКО обоих типов является основным. В связи с тем что ГКОВТ и ГКОЮТ различаются по клиническому течению и прогнозу, необходима разработка дифференцированного подхода к лечению этих новообразований, тем более что возрастные рамки их инцидентности относительно. Мы предприняли попытку определить рациональную тактику хирургического лечения при различных стадиях ГКОВТ и ГКОЮТ.

#### **Материалы и методы**

В исследование включены 174 пациентки, которые проходили лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и в ГКБ № 40 Москвы в 1964—2001 гг.

Критерием отбора больных был морфологически (гистологически) верифицированный диагноз ГКО яичника взрослого (115 наблюдений) и ювенильного (59 наблюдений) типов. Микропрепараты были пересмотрены в лаборатории патоморфологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и проанализированы согласно модифицированной гистологической классификации ВОЗ (№ 9) [3, 4].

Стадию заболевания определяли на основании классификации FIGO [5].

Всем пациенткам на начальном этапе лечения первичной опухоли были произведены оперативные вмешательства различного объема в зависимости от степени распространенности бластоматозного процесса, возраста больной, клинико-морфологического варианта опухоли.

Возраст женщин, проходивших лечение по поводу ГКОВТ, составлял от 13 до 81 года (в среднем  $48,9 \pm 1,3$  года). При ГКОЮТ были отмечены возрастные рамки от 5 мес до 58 лет (средний возраст  $9,2 \pm 1,2$  года).

Срок прослеживания пациенток с ГКОВТ колебался от 12 до 218 мес (в среднем  $76,2 \pm 6,7$  мес), пациенток с ГКОЮТ — от 11 до 224 мес (в среднем  $96,4 \pm 9,7$  мес).

Статистическую обработку данных производили с использованием пакета прикладных программ «АСТА», разработанных в лаборатории медицинской кибернетики РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН [6]. Достоверность различия признаков в сопоставимых группах оценивали с использованием *t*-критерия Стьюдента (при уровне значимости  $p < 0,05$ ), при необходимости применяли критерий  $\chi^2$ . Показатели выживаемости вычисляли методом построения таблиц дожития по Каплану — Майеру.

**Результаты**

Пациенткам с ГКОВТ были произведены хирургические вмешательства следующего объема: экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника — 50 (43,5%) больных, экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками — 22 (19,1%), двусторонняя аднексэктомия с/без резекции большого сальника — 6 (5,2%), экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками на стороне поражения — 3 (2,6%), аднексэктомия на стороне поражения (иногда дополненная биопсией контралатерального яичника и резекцией большого сальника) — 25 (21,7%), резекция яичника — 6 (5,2%), биопсия опухоли — 2 (1,7%), комбинированные операции (при большой степени распространенности процесса) — 1 (0,9%). Сведения об объеме первичного хирургического лечения при ГКОВТ и стадиях заболевания представлены в табл. 1.

Спустя 3—15 мес (в среднем  $7,8 \pm 0,8$  мес) в 18 случаях были предприняты повторные оперативные вмешательства большего объема. При этом ни в одном наблюдении при интраоперационной ревизии во время повторного вмешательства не было обнаружено признаков опухолевого процесса. Сведения о степени распространенности опухоли, объемах первичных и повторных операций, отдаленных результатах лечения представлены в табл. 2.

Повторным операциям в 17 из 18 случаев были подвергнуты женщины, объем первичного вмешательства у которых включал лишь одностороннюю аднексэктомию или резекцию пораженного опухолью яичника. Только одна пациентка с ГКОВТ была повторно оперирована из-

за не удаленного ранее сальника. Показательно, что в описанной группе больных было отмечено лишь 3 рецидива, 2 из которых — при первично произведенной резекции яичника, и 1 — у пациентки с ПС стадией после первичной аднексэктомии, когда повторная операция была выполнена 15 мес спустя.

В ситуации, когда при аналогичных объемах первичной операции повторное хирургическое вмешательство не производилось, результаты были хуже (отсутствуют достоверные различия в составе групп при распределении по стадиям;  $p > 0,1$ ). Сведения о степени распространенности опухоли, объеме хирургического вмешательства, отдаленных результатах лечения при одностороннем удалении придатков без попытки радикализации объема операции в дальнейшем представлены в табл. 3.

Таким образом, в 5 (55,6%) из 9 случаев ГКОВТ IA и IC стадии после односторонней аднексэктомии в последующем возникли рецидивы. С другой стороны, у пациенток с первыми стадиями ГКОВТ ( $n=12$ ) после повторных операций большего объема ни в одном наблюдении не было отмечено возврата заболевания (см. табл. 2). Если объем операции при ГКОВТ IA и IC стадии изначально соответствовал экстирпации или надвлагалищной ампутации матки с придатками с/без резекции большого сальника ( $n=60$ ), то рецидивы возникли в 12 (20%) наблюдениях (см. табл. 1). Разница в частоте возврата заболевания между группой больных после односторонней аднексэктомии и пациентками, которым были произведены повторные вмешательства, или объем первичной операции включал удаление матки с придатками,

Таблица 1. Объем первичных хирургических вмешательств у пациенток с ГКОВТ

Объем операции	IA		IC		IIA		IIB		ICS		III		IV	
	П	Р	П	Р	П	Р	П	Р	П	Р	П	Р	П	Р
ЭМП/НАМП и РБС	27	2	16	7	—	—	1	1	2	1	3	2	1	1*
ЭМП/НАМП	13	1	4	4	2	1	—	—	2	1	1	1	—	—
Двусторонняя АЭ с/без РБС	1	—	3	2	—	—	1	1*	—	—	1	1*	—	—
ЭМП/НАМП на стороне поражения	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
АЭ с/без РБС	15	2	5	3	1	—	—	—	2	1	2	1 и 1*	—	—
РЯ	1	1	4	4	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Биопсия опухоли	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1*	1	1*
Комбинированные операции	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1**	1*
Всего...	60	7	32	20	4	2	2	2	6	3	8	4	3	3

**Примечание.** Здесь и в табл. 2—5: ЭМП — экстирпация матки с придатками; НАМП — надвлагалищная ампутация матки с придатками; АЭ — аднексэктомия; РЯ — резекция яичника; РБС — резекция большого сальника; \* — продолженный рост; \*\* — экстирпация матки с придатками, резекция большого сальника, резекция желудка. Здесь и в табл. 4: П — первичная; Р — рецидив.

Таблица 2. Объем первичных и повторных оперативных вмешательств и отдаленные результаты лечения пациенток с ГКОВТ

Стадия	Объем первичной операции	Срок между 1-й и 2-й операцией, мес	Объем повторного вмешательства	Возврат заболевания, мес
IA	АЭ	7	ЭМП+РБС	—
IA	АЭ	10	ЭМП+РБС	—
IA	АЭ	8	ЭМП+РБС	—
IA	АЭ	9	ЭМП+РБС	—
IA	АЭ	5	ЭМП+РБС	—
IA	АЭ	4	ЭМП+РБС	—
IA	АЭ	8	НАМП+РБС	—
IA	АЭ и РБС	12	ЭМП	—
IA	НАМ с придатками на стороне поражения	7	АЭ	—
IC	АЭ	4	ЭМП+РБС	—
IC	АЭ	12	НАМП+РБС	—
IC	АЭ и РБС	8	ЭМП	—
IIA	АЭ и биопсия контралатерального яичника	6	ДАЭ+РБС	—
IIC	АЭ	8	ЭМП+РБС	—
IIC	АЭ	15	ЭМП	138
IA	НАМП	9	РБС	—
IC	РЯ	5	ЭМП+РБС	35
IC	РЯ	3	АЭ	36

статистически достоверна ( $p < 0,05$ ). Таким образом, адекватный объем оперативного вмешательства при ГКОВТ IA, IC и тем более IB стадии должен включать двустороннюю аднексэктомию. При первично произведенном одностороннем удалении придатков матки целесообразна повторная операция с целью расширения объема хирургического лечения.

У пациенток с ГКОВТ, помимо двусторонней аднексэктомии, представляется целесообразным осуществлять экстирпацию или надвлагалищную ампутацию матки. Такая точка зрения мотивирована тем, что в 86% наших наблюдений были выявлены те или иные признаки воздействия на эндо- и миометрий повышенных концентраций эстрогенов, продуцируемых опухолью: в 20,9% случаев — внутренний и наружный эндометриоз, в 39,1% — миома матки, в 49,6% — железисто-кистозная гиперплазия, в 25,2% — полипы, в 7% — аденоматоз, в 4,3% — аденокарцинома эндометрия. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев при ГКОВТ в матке отмечаются патологические, в том числе фоновые и предраковые процессы либо злокачественная опухоль, что делает ее удаление оправданным да-

же при ранних стадиях ГКОВТ. В связи с вышесказанным при подозрении на гормонпродуцирующую опухоль с целью исключения синхронного рака эндометрия необходимо предоперационно производить гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание. Необходимо отметить, что у всех шести пациенток, которым выполнена резекция пораженного опухолью яичника, независимо от того, была ли предпринята попытка повторного радикального вмешательства, возникли рецидивы ГКОВТ (см. табл. 1). Таким образом, даже при IA стадии болезни операции такого объема недопустимы.

Количество рецидивов при ранних стадиях заболевания не зависит от того, была ли выполнена экстирпация или надвлагалищная ампутация матки. Из 40 пациенток с IA и IC стадиями, которым была произведена экстирпация матки с придатками с/без резекции большого сальника, у 9 (22,5%) возникли рецидивы. Из 20 пациенток с первыми стадиями ГКОВТ, которым произведена надвлагалищная ампутация матки с придатками с/без резекции большого сальника, рецидивы возникли у 4 (20%). Разницы в частоте возврата заболевания практически нет. Таким образом,

при наличии лишь фоновых процессов в эндометрии и отсутствии патологии со стороны шейки матки можно ограничить объем хирургических манипуляций в малом тазу надвлагалищной ампутиацией матки с придатками. При обнаружении аденоматоза и рака эндометрия, наличии патологии шейки матки необходимо выполнить экстирпацию матки с придатками. При поздних (II–IV) стадиях заболевания необходимость удаления матки, помимо вышесказанного, как правило, продиктована распространением опухоли на органы малого таза.

Не меньшего внимания заслуживает вопрос о необходимости превентивной резекции/экстирпации большого сальника при ГКОВТ. Поражение большого сальника отмечено в 6 (5,2%) наблюдениях первичной ГКОВТ. Среди 36 пациенток, у которых не был удален большой сальник (учитывались и повторные вмешательства), его метастатическое поражение при возникновении возврата заболевания было выявлено у 4 (11,1%); в том числе среди 17 пациенток с первыми стадиями ГКОВТ, которым было выполнено удаление матки с придатками, но не была произведена резекция большого сальника, у 5 (29,4%) имел место возврат заболевания, причем в 2 (11,8%) случаях отмечались метастазы в большой сальник. С другой стороны, при первых стадиях заболевания в 43 наблюдениях были выполнены экстирпация/надвлагалищная ампутиация матки, резекция большого сальника; в этой группе возникло 9 (20,9%) рецидивов. В аналогичной группе из 17 человек, где не был удален большой сальник, возникло 5 (29,4%) рецидивов. Разница между частотой возникновения рецидивов в этих двух совокупностях пациенток статистически недостоверна ( $p > 0,1$ ). Таким образом, превентивное удаление большого сальника при ранних стадиях ГКОВТ следует признать целесообразным, учитывая данные о возможности его метастатического поражения при возникновении явлений возврата заболевания. Однако принимая во внимание сведения об отсутствии статистически достоверной разницы в частоте возникновения рецидивов ГКОВТ в группах пациенток, которым проводилось или не

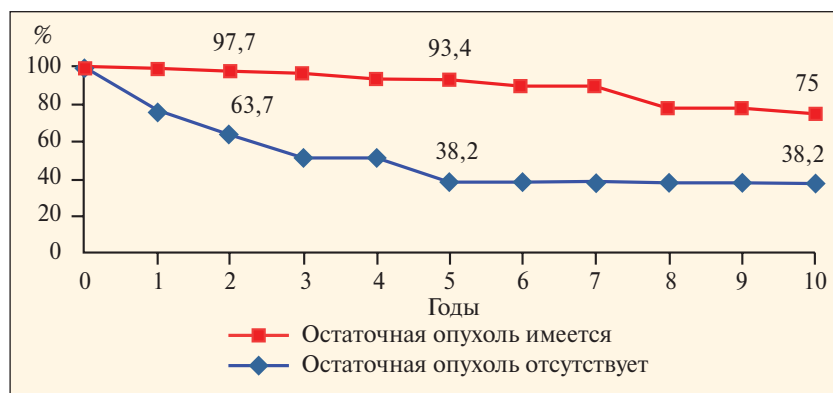
проводилось его удаление при первичной операции, вряд ли имеет смысл предпринимать повторные вмешательства с целью радикализации объема для удаления «оставленного» интактного большого сальника.

Невзирая на очевидный риск, связанный с выполнением органосохраняющей операции (односторонняя аднексэктомия) при ГКОВТ, в ряде случаев нельзя не считаться с желанием женщины сохранить репродуктивную функцию. Вопрос должен решаться индивидуально, со всесторонней оценкой последствий такого шага. Так, в группе из девяти пациенток с ГКОВТ IA стадии после односторонней аднексэктомии, где в течение года были произведены повторные оперативные вмешательства, в большинстве случаев расширяющие объем до экстирпации/надвлагалищной ампутиации матки с придатками, резекции большого сальника, не возникло ни одного рецидива. Из 6 пациенток с ГКОВТ IA стадии после односторонней аднексэктомии, без повторных оперативных вмешательств у 2 (30%) спустя 24 и 32 мес возник возврат заболевания, причем поражен был и неудаленный яичник.

Из всего вышесказанного следует, что адекватным объемом оперативного вмешательства да-

Таблица 3. Объем хирургических вмешательств и отдаленные результаты лечения при одностороннем удалении придатков без попытки радикализации объема операции в дальнейшем у пациенток с ГКОВТ

Стадия	Объем операции	Возврат заболевания/ продолженный рост, мес
IA	АЭ	—
IA	АЭ	—
IA	АЭ	—
IA	АЭ и биопсия контралатерального яичника	—
IA	АЭ	32
IA	АЭ	24
IC	АЭ	120
IC	АЭ	74
IC	АЭ и РБС	65
IIС	АЭ	7
IIIС	АЭ	Продолженный рост
IA	РЯ	95
IC	РЯ	87
IC	РЯ	80
IIA	РЯ	12



Общая выживаемость при ГКОВТ в зависимости от наличия или отсутствия остаточной опухоли после первичной операции

же при ГКОВТ первых стадий является экстирпация/надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника. При поздних (II–IV) стадиях заболевания помимо выполнения операции в указанном объеме необходимо добиваться радикальности удаления опухоли, прибегая к комбинированным вмешательствам в зависимости от локализации метастатических очагов. Это утверждение наглядно иллюстрируют показатели выживаемости пациенток без остаточных опухолей после оперативных вмешательств и при наличии таковых ( $n=10$ ; см. рисунок).

Кривые выживаемости достоверно различаются по критерию  $\chi^2$  и критерию Стьюдента. В группе пациенток без остаточных опухолей после оперативных вмешательств 2-летняя выживаемость составила  $97,7 \pm 1,5\%$ , 5-летняя —  $95,0 \pm 2,4\%$ , 10-летняя —  $77,0 \pm 6,1\%$ . В группе пациенток с остаточными опухолями 2-летняя выживаемость оказалась равной  $60,0 \pm 15,4\%$ , 5- и 10-летняя —  $20,0 \pm 12,6\%$ , медиана выживаемости —  $36,0 \pm 18,9$  мес.

Пациенткам с ГКОЮТ были произведены хирургические вмешательства следующего объ-

ема: экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками, резекция большого сальника — 3 (5,1%), экстирпация или надвлагалищная ампутация матки с придатками — 2 (3,4%), аднексэктомия на стороне поражения, биопсия контралатерального яичника — 4 (6,8%), аднексэктомия на стороне поражения, резекция большого сальника — 12 (20,3%), аднексэктомия на стороне поражения, биопсия контралатерального яичника, резекция большого сальника —

5 (8,5%), аднексэктомия на стороне поражения — 26 (44%), резекция яичника — 5 (8,5%), комбинированные операции — 2 (3,4%). Сведения об объеме первичного хирургического лечения при ГКОЮТ и стадиях заболевания представлены в табл. 4.

Повторных вмешательств с целью радикализации объема при ГКОЮТ не производилось.

При IA и IC стадиях заболевания в нашей серии наблюдений возник единственный рецидив, обусловленный нерадикальностью выполненного оперативного вмешательства (резекция яичника). Минимальным достаточным объемом операции при ГКОЮТ для такой степени распространенности опухоли является аднексэктомия на стороне поражения. Учитывая доброкачественный характер течения заболевания при ранних стадиях, не целесообразно производить резекцию большого сальника; из описываемых 59 наблюдений ни в одном не было отмечено его метастатического поражения. Двусторонние ГКОЮТ встречаются крайне редко (по данным литературы, не более чем в 2% случаев) [7]. Таким образом, биопсию противоположного яичника следует производить только при сомнениях в его интактности с обяза-

Таблица 4. Объем первичных оперативных вмешательств у пациенток с ГКОЮТ

Объем операции	IA		IC		IIA		IIB		IIC		IV	
	П	Р	П	Р	П	Р	П	Р	П	Р	П	Р
ЭМП/НАМП и РБС	1	—	—	—	1	1	—	—	—	—	1	1*
ЭМП/НАМП	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
АЭ с/без биопсией контралатерального яичника, с/без РБС	15	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
АЭ	21	—	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
РЯ	3	—	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Комбинированные операции	—	—	—	—	—	—	1**	1	1***	1	—	—
Всего...	42	—	13	1	1	1	1	1	1	1	1	1*

\* Продолженный рост. \*\* Правосторонняя аднексэктомия, аппендэктомия. \*\*\* Правосторонняя аднексэктомия, резекция большого сальника, аппендэктомия.

тельным срочным гистологическим исследованием биоптата.

При оценке степени распространенности бластоматозного процесса выявлено, что в 55 (93,2%) случаев опухоль была локализована в одном из яичников. Ни в одном наблюдении не было отмечено поражения лимфатических узлов. У 1 (1,7%) пациентки (IIA стадия) имело место распространение опухоли на маточную трубу на стороне поражения. У 2 (3,4%) пациенток (с IIВ и IС стадиями заболевания) в опухолевый конгломерат был вовлечен аппендикс. В 1 (1,7%) наблюдении выявлены диссеминация опухоли в брюшной полости с поражением париетальной и висцеральной брюшины и гематогенный метастаз в мягкие ткани бедра, который не был удален. В табл. 5 представлены данные о степени распространенности первичной опухоли, объемах оперативного вмешательства, локализации рецидивов и метастазов, отдаленных результатах лечения у пациенток с возвратом заболевания и продолженным ростом опухоли.

У всех пациенток с экстраовариальным распространением ГКОЮТ на момент первичного хирургического вмешательства в дальнейшем имел место рецидив заболевания. Очевидно, что экстраовариальное распространение опухоли — наиболее прогностически неблагоприятный фактор при ГКОЮТ.

В трех случаях из пяти (см. табл. 5) интраоперационно не были удалены интактные придатки и матка. Здесь локализация рецидивных и метастатических ГКОЮТ была следующей: в одном случае (IС стадия) спустя 26 мес рецидив возник в резецированном яичнике на месте нерадикально удаленной первичной опухоли, в одном (IIВ стадия) после правосторонней аднексэ-

ктомии, аппендэктомии спустя 23 мес диагностирована вторичная опухоль на месте удаленных придатков, и в одном (IС стадия) после правосторонней аднексэктомии, резекции большого сальника, аппендэктомии были обнаружены метастазы в легкое, геморрагический плеврит спустя 11 мес после удаления новообразования яичника, без признаков рецидива заболевания в малом тазе. Из описанных трех пациенток только последняя умерла от прогрессирования заболевания (отказ больной от лекарственного лечения). В первых двух случаях рецидивы опухоли были излечены с помощью органосохраняющей хирургии и химиотерапии. Обе пациентки живы без признаков заболевания в течение 76 и 118 мес соответственно.

Определение лечебной тактики при распространенных формах опухолевого процесса является сложной задачей. Казалось бы, оправдана агрессивная терапия, вплоть до пангистерэктомии и оментэктомии. Однако ни в одном случае возврата заболевания при ГКОЮТ после органосохраняющих операций не было отмечено поражения контралатерального яичника, матки или большого сальника. Учитывая, как правило, молодой возраст пациенток с ГКОЮТ, едва ли целесообразно удаление интактных придатков и матки. Таким образом, объем операции должен быть радикальным и определяется локализацией метастатических очагов. В случае отсутствия опухолевого поражения матки и контралатеральных придатков нет необходимости в расширении объема операции до пангистерэктомии.

В то же время такой подход предполагает возможность срочного гистологического исследования; пристальное внимание должно уделять-

Таблица 5. Степень распространенности первичной опухоли, объем оперативного вмешательства, локализация рецидивов и метастазов и отдаленные результаты лечения при ГКОЮТ с последующим возвратом и прогрессированием заболевания

Стадия	Распространение опухоли	Объем первичной операции	Сроки возникновения рецидивов и метастазов, мес	Локализация рецидивов и метастазов	Исход заболевания
IС	Левый яичник	РЯ	26	Левый яичник	Жива без признаков заболевания 118 мес
IIA	Левый яичник и маточная труба	НАМП и РБС	33	Дуглас, прикультевая область	Умерла от прогрессирования через 55 мес
IIВ	Правый яичник, аппендикс	АЭ и аппендэктомия	23	Брюшина на месте удаленных придатков	Жива без признаков заболевания 76 мес
IС	Правый яичник, аппендикс	АЭ и РБС, аппендэктомия	11	Левое легкое, геморрагический плеврит	Умерла от прогрессирования через 24 мес
IV	Левый яичник, диссеминаты по брюшине, метастаз в мягкие ткани левого бедра	ЭМП и РБС	Продолженный рост	Прикультевая область, правый надпочечник, метастаз в мягкие ткани левого бедра	Умерла от прогрессирования через 11 мес

ся адекватному хирургическому стадированию (тщательная ревизия органов брюшной полости и забрюшинного пространства, цитологическое исследование перитонеальных смывов, множественная биопсия брюшины, избирательная биопсия регионарных лимфатических узлов, сальника при подозрении на опухолевое поражение). Органосохраняющий объем оперативного лечения при ГКОЮТ II—IV стадий диктует необходимость тщательного мониторинга пациенток.

#### Обсуждение

Благодаря наиболее частому выявлению ГКОВТ на ранних стадиях первым этапом лечения, за редким исключением, является операция, объем которой до сих пор вызывает споры. Одни авторы считают возможным производить только удаление пораженных придатков у молодых больных с односторонним инкапсулированным поражением без видимых метастазов; другие полагают необходимым во всех без исключения случаях выполнять операции большего объема — экстирпацию матки с придатками; третьи рекомендуют дополнить ее резекцией большого сальника; четвертые настаивают на необходимости тазовой и парааортальной лимфаденэктомии [8—13].

Н. Norris и Н. Taylor [14] сообщают о чрезвычайно хороших отдаленных результатах лечения 203 больных опухолями стромы — полового тяжа яичников: 5-летняя выживаемость составила 97%, 10-летняя — 93%. Примечательно, что у 72% больных этой группы лечение ограничивалось односторонним удалением придатков, у некоторых — с гистерэктомией. Вероятно, такие хорошие результаты лечения обусловлены тем, что данная группа наблюдений включает текомы.

Многие авторы, напротив, приводят более высокие показатели выживаемости больных, подвергшихся расширенным операциям [15]. По данным Варшавского института онкологии, консервативная хирургия, примененная при I стадии ГКО, дала лишь 69% 5-летнюю выживаемость [16].

Ввиду преимущественного возникновения метастазов ГКОВТ из имплантатов опухолевых клеток нет смысла в выполнении превентивной подвздошной и парааортальной лимфаденэктомии [17, 18].

J. Bridgewater и G. Rustin [19] подчеркивают необходимость адекватного хирургического стадирования, а также настаивают на радикальном удалении опухоли даже при широком ее распространении, так как, по их мнению, нет оснований рассчитывать на эффект от послеоперационной химио- и лучевой терапии.

При I стадии ГКОЮТ (около 90% опухолей данного гистотипа) большинство авторов

рекомендуют ограничить объем операции удалением придатков матки или яичника на стороне поражения, настаивая на отсутствии необходимости в биопсии контралатерального яичника, если он представляется интактным, в связи с крайней редкостью двустороннего поражения [20—23].

Для ГКОЮТ запущенных (II—IV) стадий вопрос об объеме оперативного вмешательства является во многом спорным. В частности, при распространенных формах опухолевого процесса, казалось бы, оправдана агрессивная хирургическая тактика. Однако J. Powell и соавт. [23] считают, что в этой ситуации, как и при ранних стадиях, матка и контралатеральный яичник могут быть сохранены при условии отсутствия их метастатического поражения. Это утверждение они подкрепляют собственным опытом лечения 17-летней пациентки, которой при III стадии заболевания была выполнена правосторонняя сальпингоофорэктомия, удалены множественные абдоминальные метастазы. В послеоперационном периоде было проведено 6 курсов химиотерапии карбоплатином и этопозидом. Через 13 мес отмечался возврат заболевания в виде метастаза в печень. Было произведено удаление метастатических очагов, после чего пациентка получила 6 курсов химиотерапии таксолом и блеомицином. Через 44 мес полной ремиссии родился нормальный мальчик массой 2335 г. При ревизии брюшной полости во время кесарева сечения не было выявлено признаков заболевания. Авторы заключают, что в их случае консервативная хирургическая тактика не оказала неблагоприятного влияния на выживаемость, но позволила сохранить молодой женщине репродуктивную функцию. Пациентки с высокими стадиями ГКОЮТ, по их мнению, должны подвергаться циторедуктивной хирургии с максимально возможным удалением опухоли и метастатических очагов. Объем операции должен складываться из односторонней оофорэктомии или аднексэктомии, тотальной оментэктомии, удаления метастазов с поверхности париетальной и висцеральной брюшины, тазовой и парааортальной лимфаденэктомии и перитонеальной цитологии. Полихимиотерапия должна быть начата сразу после операции. Отмечается также, что описываемая хирургическая тактика должна применяться взвешенно, в избранных случаях. При вовлечении в процесс матки и контралатеральных придатков показана стандартная хирургическая тактика, принятая для распространенных злокачественных опухолей яичника. Однако авторы подчеркивают, что лечение без деформации или выпадения функций организма — идеал, к которому надо стремиться [23].

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лившиц М.А. Клинические особенности и лечение дисгормональных опухолей яичников. В сб.: Современные подходы к диагностике и лечению опухолей яичников. Л.; 1981. с. 156—66.
2. Нечаева И.Д. Опухоли яичников. Л., Медицина; 1987. с. 32—3.
3. Serov S.F., Scully R.E., Sobin L.H. International Histological Classification of Tumours, № 9. Histological Typing of Ovarian Tumours. Geneva, WHO; 1973.
4. Young R.H., Scully R.E. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrin, paraendocrin, paraneoplastic manifestation. In: Blaustein pathology of the female genital tract. Kurman R.G. 4<sup>th</sup> ed. Springer-Verlag; 1995. p. 783—97.
5. Classification and staging of gynecologic malignancies (ACOG Technical Bulletin Number 155 — May 1991. Replase №47, June 1977). Int J Obstet Gynecol 1992;38:319—23.
6. Глазкова Т.Г., Бондарев И.Г. «АСТА» — компьютерная система анализа данных. Материалы VI Международной конференции «Математические методы обучения распознаванию образов». М.; 1994. с. 86—7.
7. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. С.-Пб., Сотис; 1994. с. 388—94.
8. Голубев В.А. Сравнительная оценка методов лечения больших эстрогенпродуцирующими опухолями яичников. В сб.: Труды Крымского мед. института. Т. 43. 1970. с. 156—60.
9. Новикова Е.Г., Сидорова И.С., Антошечкина М.А., Ронина Е.А. Сохранение репродуктивной функции после излечения начальных форм рака шейки матки, эндометрия и яичников. Рос онкол журн 1996;(1):33—7.
10. Рыбалка А.Н. Отдаленные результаты лечения больных тека- и гранулезоклеточными опухолями яичников. Сборник научных работ молодых ученых. Симферополь; 1969. с. 117—8.
11. Филатова А.М. О гранулезоклеточных опухолях яичников. В сб.: Материалы научных работ по онкологии. М.; 1966. с. 187—90.
12. Baumann D., Donat H., Böhme M., Lenz E. Klinische Erfahrungen mit der Behandlung von Granulosazelltumoren. [Clinical experiences with treatment of granulosa cell tumors]. Zentralbl Gynakol 1992;114(7):361—4.
13. Pfeleiderer A. Therapy of ovarian malignant germ cell tumors and granulosa tumors. Int J Gynecol Pathol 1993;12:162—5.
14. Norris H.J., Taylor H.B. Prognosis of granulosa-theca tumors of the ovary. Cancer 1968;21:255—63.
15. Вайкявичус И.А. Результаты лечения гормонпродуцирующих опухолей яичников. В сб.: Материалы 3-й конференции онкологов Эстонской ССР, Литовской и Латвийской ССР. Рига; 1971. с. 127—9.
16. Kietlinska Z. et al. The management of granulosa-cell tumors of the ovary based on long-term follow up. Eur J Gynaecol Oncol 1993;14 (Suppl): 118—27.
17. Лившиц М.А., Черемных А.А. О злокачественности гранулезоклеточных опухолей яичников. Вопр онкол 1974;20(5): 32—7.
18. Diddle A.W. Granulosa and theca-cell ovarian tumours: prognosis. Cancer 1952;5:215—8.
19. Bridgewater J.A., Rustin G.J.S. Management of non-epithelial ovarian tumors. Oncology 1999;57:89—98.
20. Bouffet E., Basset T., Chetail N. et al. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in infants: a clinicopathologic study of three cases and review of the literature. J Pediatr Surg 1997;32:762—5.
21. Cronje H.S., Niemand I., Bam R.H., Woodruff I.D. Granulosa and theca cell tumors in children: a report of 17 cases and literature review. Obstet Gynecol Surv 1998;53:240—7.
22. Lack E.E., Peres-Atayde A.R., Murthy A.S. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. Cancer 1981;48:1846—54.
23. Powell J.L., Connor G.P., Henderson G.S. Management of recurrent juvenile granulosa cell tumor of the ovary. Gynecol Oncol 2001;81(4): 113—6.

## МИКРОКАРЦИНОМА ШЕЙКИ МАТКИ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

А.В. Козаченко<sup>1</sup>, Л.В. Адамян<sup>1</sup>, Я.А. Темишева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Росмедтехнологий, Москва; <sup>2</sup>МГМСУ

### MICROCARCINOMA OF THE CERVIX UTERI: CURRENT SURGICAL TREATMENTS

A.V. Kozachenko<sup>1</sup>, L.V. Adamyan<sup>1</sup>, Ya.A. Temisheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow;

<sup>2</sup>Moscow Medical Stomatological University

*To define the most acceptable treatment policy in patients with microcarcinoma of the cervix uteri, 218 case histories of this condition were retrospectively analyzed, by taking into account the specific features of a treatment policy and the efficiency of therapy. The patients' age at the moment of disease detection ranged from 22 to 78 years (mean age 45.2±12.7 years). The basic treatment in patients with microcarcinoma of the cervix uteri was surgical - a total of 210 patients with this condition were operated on; organ-preserving operations were performed in 51 patients. Seventeen patients underwent radical operation via laparoscopic access, namely, total laparoscopic hysterectomy, ovarian transposition being additional made in young women. Radiotherapy was performed in 23 patients, 17 of them had combined therapy after surgery, remote, contact, application, intracavitary, intratissue gamma- or neutron-therapies were used in some cases. The longest postoperative follow-up of patients with microcarcinoma of the cervix uteri is currently 22 years, 7 years after laparoscopic operations; the patients had no signs of progression of the disease. Distant metastases were noted in none case.*

Несмотря на большое внимание гинекологов и онкологов к проблеме патологии шейки матки, повышенную онкологическую настороженность, разработанные алгоритмы диагностики и лечения заболеваний экто- и эндоцервикса [1], частота инвазивного рака этого органа остается достаточно высокой. Более того, прирост заболеваемости молодых женщин в самой активной возрастной группе до 35 лет за последние годы составил 40,7% [2].

Рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин и 1-е среди причин смерти от злокачественных новообразований [3]. Поскольку многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что возникновению РШМ предшествует появление патологических изменений, называемых фоновыми (доброкачественными) и предраковыми, реальной профилактикой злокачественного процесса является своевременное обнаружение и лечение предшествующей предраковой патологии [4].

Доказанными считаются следующие классические факторы риска возникновения РШМ: раннее начало половой жизни, большое количество беременностей, большое число половых партнеров, табакокурение, низкий социально-экономический статус [3]. Большинство этих факторов связано с особенностями сексуального поведения женщины и инфицированием вирусами папиллом человека, оказывающим основное внешнее канцерогенное воздействие на шейку матки на фоне сопутствующих кофакторов [5].

В случае возникновения ракового процесса перед клиницистом встает вопрос точного установления стадии заболевания и выбора адекватной тактики лечения. При начальных стадиях злокачественного процесса шейки матки у молодых женщин с настоящим желанием сохранить репродуктивную функцию возможно выполнение органосохраняющей операции. Так, в случае преинвазивного РШМ достаточным является удаление пораженной части органа с использованием ножевой, радиоволновой, электро- или лазерной конизации (или ампутации) шейки матки.

При выявлении рака на стадии начальной стромальной инвазии (стадии IA1 и IA2 по классификации FIGO) вопрос о выборе вида и объема хирургической помощи решается не столь однозначно.

С целью определения наиболее приемлемой тактики лечения больных микрокарциномой шейки матки был проведен ретроспективный анализ 218 историй болезни пациенток, страдавших этой патологией, с учетом особенностей лечебной тактики и эффективности проведенной терапии. Критериями отбора больных явились гистологически верифицированное наличие ин-

вазии опухоли в подлежащую строму на глубину до 5 мм и распространение по протяжению на расстояние не более 7 мм.

Возраст больных на момент выявления заболевания варьировал от 22 до 78 лет (средний возраст  $45,2 \pm 12,7$  года). При анализе жалоб на момент выявления заболевания было отмечено, что почти у 2/3 больных клиническая манифестация заболевания отсутствовала, а имевшиеся симптомы были связаны с сопутствующей гинекологической патологией. Среди вредных привычек у больных отмечалось табакокурение, которое расценивается как важный кофактор возникновения РШМ [6].

При изучении характера менструальной и детородной функции не было отмечено каких-либо особенностей. У ряда больных имелись указания на разрывы шейки матки и другие травмы мягких родовых путей в родах (61,2%). Из гинекологических заболеваний, перенесенных ранее, была патология шейки матки в виде «эрозии» (71,6%), причем только у 30,6% больных было проведено консервативное или хирургическое лечение (диатермокоагуляция, лазерная вапоризация, криодеструкция). Наиболее часто встречалась хроническая воспалительная патология гениталий, включая специфическую инфекцию. Из фоновых заболеваний шейки матки отмечены рецидивирующие полипы цервикального канала.

В ходе обследования больных при проведении осмотра шейки матки в зеркалах изменения на влажной порции были отмечены у 189 (86,7%) женщин из 218. «Эрозия» шейки матки была обнаружена у 27 (14,4%) из 189 женщин, лейкоплакия — у 35 (18,5%), сочетание «эрозии» и лейкоплакии — у 123 (65%) и «эрозии» с гипертрофией шейки матки (шейка диаметром 3—4 см) — у 4 (2,1%). У 29 (13,3%) женщин из 218 не было обнаружено визуальных изменений на шейке матки. Контактная кровоточивость шейки матки при осмотре была отмечена у 84 (44,4%) больных.

Патологический процесс локализовался на передней губе шейки матки у 57 (30,2%) женщин из 189, на задней губе — у 33 (17,5%), вокруг наружного зева — у 69 (36,5%), исходил из цервикального канала у 8 (4,2%), на передней и задней губе — у 11 (5,8%), по всей поверхности шейки матки — у 9 (4,8%), на задней губе и вокруг наружного зева шейки матки — у 1 (0,5%), на передней губе и из цервикального канала — у 1 (0,5%). Следует отметить наиболее частую локализацию процесса вокруг наружного зева и на передней губе шейки матки, причем достоверно чаще процесс располагался вокруг наружного зева ( $p < 0,05$ ).

Диагноз микрокарциномы шейки матки был установлен при гистологическом исследовании

материала, полученного при прицельной биопсии органа, у 158 (72,5%) женщин, биопсии в сочетании с диагностическим выскабливанием цервикального канала — у 36 (16,5%), только при диагностическом выскабливании цервикального канала — у 8 (3,7%), а у 16 (7,2%) больных микрокарцинома шейки матки была выявлена при исследовании материала лечебно-диагностической конизации органа, проведенной по поводу тяжелой дисплазии (цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени).

Особенности проведенного лечения больных РШМ отражены в таблице.

Совпадение диагнозов (РШМ) при цитологическом и гистологическом исследовании отмечено у 174 (79,8%) женщин из 218, несовпадение диагнозов — у 44 (20,2%) женщин.

Основным методом лечения больных микрокарциномой шейки матки был хирургический — всего было прооперировано 210 больных, причем органосохраняющие операции выполнены у 51 пациентки. У 11 из них после получения гистологического заключения была произведена повторная, уже радикальная, операция вследствие более глубокой стромальной инвазии опухоли или наличия раковых эмболов в просвете лимфатических сосудов.

У 17 пациенток была произведена радикальная хирургическая операция с использованием лапароскопического доступа — тотальная лапароскопическая гистерэктомия, причем у молодых женщин была дополнительно выполнена транспозиция яичников.

Одной пациентке выполнено лапароскопическое удаление культи шейки матки. У восьми больных при выполнении расширенной лапароскопической операции первым ее этапом была двусторонняя тазовая лимфаденэктомия. В ходе выполнения лапароскопической тазовой лимфаденэктомии удаляли лимфатические узлы из области бифуркации подвздошных сосудов, из запирающей ямки (нижняя граница лимфодиссекции), вокруг общих, наружных и внутренних подвздошных сосудов. Удаленные лимфатические узлы извлекали из брюшной полости с помощью пластикового контейнера в целях сохранения абластики или через 12-миллиметровый надлобковый троакар. Тотальная лапароскопическая гистерэктомия без придатков производилась по разработанной в отделении оперативной гинекологии методике с использованием маточного манипулятора Clermont-Ferrand (Karl Storz) с наконечником без вин-

товой резьбы, который вводился в матку после завершения тазовой лимфаденэктомии. Ни в одном случае не проводилось дренирование брюшной полости и параметральных забрюшинных пространств. Влагалище зашивали из эндоскопического доступа тремя 8-образными викриловыми швами наглухо с обязательным прошиванием культей крестцово-маточных связок с целью профилактики опущения культи влагалища после операции. Техника выполнения лапароскопического вмешательства, особенности ведения послеоперационного периода у таких больных были описаны ранее [7].

Отбор больных для лапароскопических операций осуществлялся совместно с онкогинекологами с учетом особенностей опухолевого роста, возраста пациентки, характера имеющейся соматической патологии, особенно сердечно-сосудистой системы; обязательным условием было получение информированного согласия больной.

При гистологическом исследовании удаленных органов преимущественно определялся плоскоклеточный неороговевающий рак высокой или умеренной степени дифференцировки. В одном случае был выявлен метастаз в наружный подвздошный лимфатический узел.

Лучевая терапия была проведена 23 больным, из них 17 после хирургического вмешательства — сочетанная (СОД в точке А — 40—50 Гр, в точке В — 10—40 Гр), также в отдельных случаях применялась дистанционная, контактная аппликационная, внутрисполостная, внутритканевая гамма-терапия, нейтронотерапия.

В семи случаях после нерадикальной операции у больных возникли рецидивы заболевания, у трех пациенток была проведена адъювантная лучевая терапия. У одной больной после конизации шейки матки через 2 года возник рецидив в культе шейки матки, была выполнена пангистерэктомия, еще через 2 года был выявлен рецидив уже в куполе влагалища — выполнено иссечение купола влагалища.

В настоящее время наибольший срок наблюдения больных микрокарциномой шейки матки

Лечение микроинвазивного РШМ

Метод лечения	Число больных	
	абс.	%
Хирургический	193	88,5
Лучевой	6	2,8
Хирургический + лучевой	17	7,8
Отказ от лечения	2	0,9
Всего...	218	100

после операции составляет 22 года, после лапароскопических операций — 7 лет, у пациенток отсутствуют признаки прогрессирования заболевания. Ни в одном случае не было отмечено наличия отдаленных метастазов заболевания. По данным М. Janicek и соавт. [3], при РШМ стадии IA1 поражение лимфатических узлов отмечается в 1% случаев, а при стадии IA2 — уже в 7%.

Общепринятой хирургической тактикой при микрокарциноме шейки матки является ее конизация или гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией или без [8]. Однако при наличии раковых клеток в просвете лимфатических щелей производится расширенная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией.

В настоящее время альтернативным методом хирургического лечения рака шейки матки, в том числе и микроинвазивного, является трахелэктомия влагалитическим доступом в сочетании с лапароскопической тазовой лимфаденэктомией, которую предложил в апреле 1987 г. D. Dargent [9]. Эта операция позволяет достаточно радикально вылечить больную, сохранив у нее репродуктивную функцию. В литературе описано более 150 случаев таких операций [10], причем у 40% больных после

операции естественным путем наступила беременность, однако лишь у части из них родился жизнеспособный ребенок.

По данным D. Querleu и соавт. [11], имеющих в настоящее время наибольший личный опыт выполнения более 1000 лапароскопических лимфаденэктомий в течение 16 лет, при эндоскопическом доступе удаляется столько же лимфатических узлов, как и при открытой операции, а 5-летняя выживаемость больных, прооперированных лапароскопически, не отличается от таковой больных, перенесших операцию с использованием традиционного доступа [11].

Таким образом, разработка и внедрение новых способов хирургического лечения с использованием современных технологий, в частности — лапароскопии, тщательный выбор адекватной хирургической тактики у каждой больной позволяют не только излечить от РШМ, но при необходимости и сохранить репродуктивную функцию, повысить качество жизни женщины. Однако выполнение высокотехнологичных операций у онкологических больных возможно лишь в условиях специализированной гинекологической клиники при совместном лечении и наблюдении с онкогинекологами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кондратьева Е.А. Алгоритм диагностики и ведения больных с патологией шейки матки. Гинекология 2003;5(4):166—9.
2. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Генитальные инфекции как фактор канцерогенеза шейки матки. В кн.: Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М., Пантори; 2004. с. 267—8.
3. Janicek M.F., Averette H.E. Cervical Cancer: prevention, diagnosis, and therapeutics. CA Cancer J Clin 2001;51:92—114.
4. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М., Аэрограф-медиа; 2001.
5. zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. Virology 1991;184:9—13.
6. Harris T.G., Kulasingam S.L., Kiviat N.B. et al. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. Am J Epidemiol 2004;159(9):834—42.
7. Адамян Л.В., Козаченко А.В. Применение эндоскопического доступа при хирургическом лечении рака тела и шейки матки. Системный анализ и управление в биомедицинских системах 2002;1(3):221—3.
8. Stehman F.B., Rose P.G., Greer B.E. et al. Innovations in the treatment of invasive cervical cancer. Cancer 2003;98(9 Suppl):2052—63.
9. Dargent D. Radical trachelectomy: an operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer. Bull Acad Natl Med 2001;185(7): 1295—304.
10. Burnett A.F., Roman L.D., O'Meara A.T., Morrow C.P. Radical vaginal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for preservation of fertility in early cervical carcinoma. Gynecol Oncol 2003;88(3): 419—23.
11. Querleu D. 18<sup>th</sup> UICC International Cancer Congress, 30 June—5 July 2002, Oslo, Norway.

## РАК МАТОЧНОЙ ТРУБЫ

Н.Б. Перване, К.И. Жордания, Т.И. Захарова, Ю.Г. Паяниди

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Первый случай рака маточных труб (РМТ) описал Ranmond в 1847 г. Это наблюдение было зарегистрировано в неопубликованной рукописи, которая хранится в библиотеке Королевского хирургического колледжа в Лондоне. С тех пор с каждым годом в мировой литературе накапливалось все больше наблюдений РМТ, что давало возможность авторам собрать фактический материал по этому вопросу, проанализировать его, сделать некоторые выводы в отношении диагностики, клиники, лечения и патоморфологии рака этой локализации.

Увеличение числа опубликованных наблюдений РМТ за последнее время объясняется не только онкологической настороженностью, но и повышением уровня знаний симптоматики, расширением диагностических методов и их возможностей, а также внедрением иммуногистохимических методов исследования.

И все же РМТ на сегодняшний день остается достаточно редкой патологией. По данным мировой и отечественной литературы, РМТ составляет 0,11—1,18% среди всех опухолей женских половых органов [1, 2]. Редкая встречаемость данного заболевания, вероятно, связана еще и с тем, что в ряде запущенных случаев опухолей гениталий установить или опровергнуть первоначальный диагноз РМТ порой бывает очень трудно. Эти случаи не учитываются статистикой и часто проходят под ошибочным диагнозом рака яичников.

На практике наблюдается преобладание серозной аденокарциномы, на ее долю приходится 60—72% случаев. Муцинозные и эндометриоидные опухоли составляют 10%, светлоклеточные опухоли — 2—4%, переходно-клеточные — 0,5—1,5%, а недифференцированный рак — 0,5—1% [3]. Весьма интересным является тот факт, что в маточной трубе встречаются практически все морфологические формы опухолей, наблюдаемые также и в яичниках.

В настоящее время считается общепринятым для определения стадии РМТ использовать две классификации: TNM и классификацию Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO, Сингапур 1992; см. таблицу).

На ранних стадиях заболевания маточная труба может быть макроскопически неизменена. При запущенных стадиях маточная труба увеличивается в размерах, деформируется, приобретает колбасовидную, ретортообразную или

яйцевидную форму, внешне напоминая гидроматопиосальпинкс. Солитарные злокачественные опухоли в трубе чаще имеют вид узлового образования грибовидной формы на широком основании, иногда на тонкой ножке. Поверхность опухоли обычно мелкобугристая, ворсинчатая, серовато-белого или розоватого цвета, часто напоминает цветную капусту. Консистенция чаще всего мягкая, эластичная; у основания опухоль, как правило, имеет более плотную структуру. Поверхность пораженных труб имеет большей частью серо-синюшный цвет, иногда темно-багровый, что встречается при перекруте трубы с резко выраженными явлениями дисциркуляции. При прогрессировании заболевания опухолевые массы порой могут заполнять весь расширенный просвет трубы, выступая через ее ампулярный отдел в брюшную полость в виде узлов или разрастаний бородавчатого вида. При прорастании опухолью стенки трубы, серовато-белые узелки или нежные сосочковые новообразования могут определяться на ее серозном покрове. Считается, что предрасполагающими факторами, способствующими возникновению РМТ, являются воспаление придатков матки в анамнезе (более чем у 1/3 больных), бесплодие (от 40 до 71% наблюдений), возраст старше 40 лет [3, 4]. Перенесенный туберкулезный сальпингоофорит в настоящее время не относится к предрасполагающим факторам развития болезни. У женщин, страдающих бесплодием, частота РМТ в 5 раз превышает популяционную. Чаще всего опухоль развивается в 4, 5 и 6-м десятилетии жизни; средний возраст больных при этом составляет 62,5 года. Однако опухоли могут встречаться и у девушек в возрасте 17—19 лет. В литературе также описаны редкие наблюдения РМТ у беременных.

Ввиду отсутствия в настоящее время четких представлений об этиологии, патогенезе заболевания, патогномоничных клинических симптомах, отсутствия скрининговых мероприятий, недостаточной изученности предопухолевых состояний вполне объяснимо, что у большинства больных РМТ диагностируется спустя 6—12 мес от появления первых симптомов [3]. И все же в отличие от рака яичников, который в большинстве случаев долго протекает бессимптомно, клиническое течение РМТ характеризуется достаточно большим разнообразием

разием. Наиболее частыми симптомами являются: водянистые выделения из половых путей желтоватого цвета, порой обильные; боли внизу живота и ациклические кровянистые выделения. Сочетание всех перечисленных выше симптомов встречается достаточно редко (от 9 до 12,5% наблюдений), однако, по данным разных авторов, патологические выделения из половых путей — наиболее раннее и частое проявление РМТ (от 42 до 90% наблюдений). Симптом «перемежающейся водянки» маточной трубы («hydrops tube profluens») наблюдается в 3—14% случаев. При этом периодически выделяющиеся водянистые бели приводят к уменьшению «мешотчатой опухоли» придатков матки. Этим выделениям предшествуют схваткообразные боли внизу живота.

Боли внизу живота при РМТ нередко обусловлены растяжением маточной трубы жидкостью и опухолью, а также опорожнением содержимого маточной трубы в брюшную полость через ее фимбриальный отдел. Этот симптом наблюдается более чем у половины пациенток с РМТ. При перекруте или разрыве трубы развивается картина острого живота. Кровянистые выделения на фоне менопаузы или ациклические кровянистые выделения у женщин репродуктивного возраста встречаются в 50—60% случаев. Характер этих выделений может быть различным: от мажущих до кровотечений. Этот симптом преимущественно обусловлен прорас-

танием слизистой оболочки маточной трубы опухолью, а также распадом опухоли. При этом зачастую ошибочно ставится диагноз рак эндометрия и более чем в половине случаев производится диагностическое выскабливание матки. При этом даже при повторно произведенных соскобах не всегда обнаруживается опухолевая ткань, что затрудняет установление истинного диагноза.

Следует подчеркнуть, что все вышеперечисленные симптомы, особенно у женщин в пременопаузе, должны насторожить клинициста в отношении первичного РМТ. Однако локализованные формы РМТ, как правило, протекают бессимптомно. В ряде случаев метастатическое поражение лимфатических узлов (парааортальных, надключичных, шейных) может быть первым клиническим проявлением заболевания. По данным разных авторов, такая клиническая картина наблюдается в 8—12,5% случаев.

Нередко отмечаются неспецифичные симптомы общего характера: слабость, недомогание, плохое самочувствие, утомляемость, повышение температуры тела. В случаях распространенного опухолевого процесса на первый план выступают увеличение объема живота, боли большой интенсивности, нарушение мочеиспускания, явления кишечной непроходимости.

Таким образом, несмотря на достаточное разнообразие симптомов уже в начале заболевания,

Классификация РМТ по TNM и FIGO

TNM	FIGO	Описание
Tx		Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
T0		Первичная опухоль не определяется
Tis	0	Преинвазивная карцинома (карцинома <i>in situ</i> )
T1	I	Опухоль ограничена маточной трубой (ами)
T1a	IA	Опухоль ограничена одной трубой, без прорастания серозной оболочки, без асцита
T1b	IB	Опухоль ограничена двумя трубами, без прорастания серозной оболочки, без асцита
T1c	IC	Опухоль ограничена одной или двумя трубами с проникновением в серозную оболочку, либо с наличием опухолевых клеток в асците или смыве из брюшной полости
T2	II	Опухоль вовлекает одну или обе трубы и распространяется на таз
T2a	IIA	Распространение и/или метастазы в матке и/или яичниках
T3b	IIIB	Макроскопические метастазы по брюшине до 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах
T3c и/или N1	IIIC	Метастазы по брюшине более 2 см в наибольшем измерении и/или метастазы в регионарных лимфатических узлах
M1	IV	Отдаленные метастазы (исключая метастазы по брюшине)

**Примечание.** Метастазы в капсулу печени классифицируются как III стадия, метастазы в паренхиме печени — как IV стадия, положительные цитологические находки в плевральной жидкости расцениваются как IV стадия.

клиницисты зачастую не обращают на них внимания ввиду отсутствия онкологической настороженности по отношению к РМТ.

По данным разных авторов, правильная предоперационная диагностика РМТ крайне низка и составляет не более 10% [5, 6]. Учитывая отсутствие на сегодняшний день высокоинформативного метода диагностики, большинство клиник мира в этих целях применяют комплексный подход, который включает целый ряд клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования.

Широкое распространение в диагностике РМТ на практике нашла ультразвуковая компьютерная томография (КТ). Она позволяет не только получить объективную информацию о топографии, размерах, консистенции опухоли, о распространенности опухолевого процесса в брюшной полости, но и позволяет дифференцировать опухоль маточной трубы от опухоли яичников [6]. Ультразвуковая картина РМТ очень часто соответствует гидросальпинксу, при этом могут определяться папиллярные разрастания или может выявляться опухоль солидного или кистозно-солидного строения. Использование ультразвукового исследования позволяет также выявлять опухоли маточной трубы в доклинической стадии, что подчеркивает необходимость широкого использования этого метода в рамках скрининговой программы у женщин старше 40 лет. Это будет способствовать более ранней диагностике бессимптомного РМТ.

Важная в диагностическом отношении информация может быть получена при применении КТ брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства. Особая роль данному методу отводится при определении четкой локализации, формы, взаимоотношения опухоли с окружающими тканями. Однако в связи с высокой стоимостью каждого исследования, значительной лучевой нагрузкой применение КТ имеет ряд ограничений. Использование этого метода оправдано в сложных диагностических ситуациях как дополнительного и высокоинформативного метода обследования, достигающего 90% информативности [5, 7].

По данным разных авторов, опухолевые клетки при цитологическом исследовании аспирата из полости матки или мазков с эндцервикса выявляются не чаще чем в 23% наблюдений; таким образом, диагностическая ценность данного исследования невелика.

Одним из направлений в диагностике злокачественных опухолей, ставшим за последние

годы рутинным, является определение так называемых опухолевых маркеров в сыворотке крови больных [5, 7]. Циркулирующими опухолевыми маркерами принято считать природные протеины, которые секретируются опухолевыми клетками в кровоток. Маркер СА-12.5 в общем понимании считается определяющим для рака яичников. Однако, как показало большинство исследований, он не является опухолевоспецифическим маркером для рака яичников, а только ассоциирован с этой патологией. В последние годы были предприняты попытки использования опухолевого маркера СА-12.5 в диагностике РМТ [1]. В среднем СА-12.5 повышается в 85% случаев РМТ. Необходимо подчеркнуть, что у больных с I—II стадиями заболевания уровень СА-12.5 повышается в 68% наблюдений, что значительно чаще, чем при раке яичников ранних стадий. При этом уровень СА-12.5 коррелирует со стадией заболевания. Более того, это достаточно чувствительный метод при раннем выявлении рецидивов и метастазов опухоли.

Наиболее достоверным методом диагностики РМТ является лапароскопия. Наиболее эффективной лапароскопия становится при проведении биопсии опухоли, рецидивов и метастазов с последующим морфологическим исследованием полученного материала для подтверждения диагноза (дифференциальная диагностика) и определения возможного лечебного патоморфоза [8, 9].

Вместе с тем результаты стандартного гистологического исследования не всегда позволяют однозначно дифференцировать РМТ от рака яичников. В этих случаях для уточнения диагноза применяются иммуногистохимический, а в последние годы и молекулярно-генетический методы исследования.

Распространение опухоли осуществляется путем имплантационной, лимфогенной и гематогенной диссеминации. При РМТ лимфогенное метастазирование наблюдается чаще, чем при раке яичников. Маточная труба обильно снабжена лимфатическими сосудами, которые через воронко-тазовые лимфатические сосуды впадают в парааортальные лимфатические узлы. Также возможен внутритазовый ток лимфы с дренированием в верхнеягодичные лимфатические узлы. Существование анастомозов между лимфатическими сосудами круглой связки матки определяет развитие метастазов в паховых лимфатических узлах. Описаны также метастазы РМТ в надключичных и подмышечных лимфатических узлах [4].

Помимо поражения лимфатических узлов, при РМТ наблюдается поражение ряда органов

малого таза — прежде всего яичников, затем матки, ее связочного аппарата и влагалища [2, 4, 8]. С момента поражения яичников начинается генерализация опухолевого процесса с поражением париетальной и висцеральной брюшины, большого сальника, печени, диафрагмы. На данном этапе развития процесса макроскопически РМТ трудно отличить от рака яичников.

Из-за редкости опухоли и малочисленности групп наблюдений вопрос о принципах лечения РМТ на сегодняшний день остается дискуссионным. Большинству больных РМТ на первом этапе проводят хирургическое лечение: выполняют радикальную операцию с тщательным стадированием. Оптимальным объемом операции при РМТ на сегодняшний день принято считать экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника, двустороннее удаление подвздошных лимфатических узлов и биопсия парааортальных, цитологическое исследование смывов и гистологическое биоптатов брюшины малого таза, латеральных каналов и диафрагмы [1, 4, 5]. При невозможности выполнения тазовой лимфаденэктомии производится биопсия этих узлов.

При поздних стадиях РМТ предполагается выполнение циторедуктивных операций в оптимальном объеме (остаточная опухоль менее 2 см). Доказано, что размеры остаточной опухоли существенно влияют на прогноз заболевания [10, 11]. Кроме того, в больших по объему опухолевых образованиях имеются плохо кровоснабжаемые участки, а также высокий процент временно не делящихся клеток, большая часть из которых после редукции опухоли переходит в активное состояние.

Широкое несистематизированное применение различных химиопрепаратов и их комбинаций, а также сочетания лекарственного лечения с лучевой терапией не позволило провести адекватное сравнение различных подходов в лечении больных РМТ. Вместо обобщения всех возможных вариантов мы хотели бы указать несколько главных направлений.

Основой современной полихимиотерапии РМТ являются комбинации с включением производных платины. Объективный ответ на лечение, по данным ряда авторов, достигается у 53–92% больных с запущенной стадией заболевания; при этом средняя длительность ответа составляет 12,5 мес [1, 4, 5, 11]. Широко используются следующие платиносодержащие режимы: циклофосфан + цисплатин (СР), циклофосфан + доксорубин + цисплатин (САР) и циклофосфан + карбоплатин (СС) [12, 13]. При применении полихимиотерапии на основе платины 5-летняя выживаемость составляет 51%.

В литературе мало сообщений об использовании таксанов в терапии РМТ. Но уже по результатам немногочисленных публикаций можно судить о высокой эффективности таксанов в комбинациях с производными платины. В настоящее время доказана эффективность паклитаксела в качестве химиотерапии второй линии у больных, резистентных к препаратам платины. Частота объективных эффектов со средней продолжительностью 6 мес, составившая 25–33%, зависит от дозы препарата. Отмечен эффект паклитаксела при лечении пациенток с запущенными формами РМТ (III–IV стадии); ожидаемая 5-летняя выживаемость составляет 20–30%. В настоящее время исследования продолжают, и окончательные выводы относительно применения таксанов в качестве первой линии химиотерапии можно будет сделать после проведения рандомизированных исследований.

Что касается лучевой терапии, то в настоящее время многие авторы соглашаются, что облучение только малого таза недостаточно ввиду высокой частоты развития внетазовых метастазов [14, 15]. Некоторые исследователи рекомендуют облучение всей брюшной полости, но при этом предупреждают о связанных с этим серьезных осложнениях со стороны других органов. Нам представляется целесообразным применение лучевой терапии на малый таз и парааортальную зону на завершающем этапе лечения РМТ. По нашим данным, при проведении комплексного лечения (операция + ХТ + ЛТ) при I–II стадиях заболевания общая 5-летняя выживаемость больных составила  $100 \pm 0\%$ , а безрецидивная —  $82,6 \pm 7,9\%$ . У больных с III стадией заболевания общая 5-летняя выживаемость составила  $28,1 \pm 22,2\%$ , а безрецидивная —  $8,7 \pm 7,2\%$ . Медиана общей выживаемости при проведении комплексного лечения (операция + ХТ + ЛТ) составила при I–II стадиях заболевания  $114 \pm 1,3$  мес, при III стадии —  $39 \pm 1,8$  мес.

Рассмотрим ряд прогностических факторов, влияющих на результаты лечения больных РМТ. Это стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, объем хирургического вмешательства, размеры остаточной опухоли [1, 3]. Однако даже у больных с I стадией заболевания прогноз не всегда благоприятный, так как в каждом случае опухолевый процесс имеет свои особенности.

На ранних стадиях РМТ, как и при раке эндометрия, важным фактором прогноза является глубина инвазии опухоли в стенку трубы: прорастание в серозную оболочку рассматривается как неблагоприятный признак. На более поздних стадиях поведение опухоли становится сходным с течением рака яичников [4]. Принципиально отличается и тактика лечения больных с начальными стадиями рака

РМТ от таковой у больных с далеко зашедшими злокачественными новообразованиями. Следует отметить, что стадия заболевания как фактор прогноза имеет значение лишь при тщательном хирургическом стадировании опухолевого процесса.

Большое прогностическое значение имеет объем оперативного вмешательства. При оптимальном удалении опухоли 5-летняя выживаемость больных с стадией заболевания составила 28%, при частичном удалении опухоли — 9%, после оперативного вмешательства, завершившегося биопсией — 3%. Что касается роли морфологической структуры опухоли в прогнозе заболевания, то полученные данные выживаемости больных с распространенными формами РМТ в зависимости от морфологического строения опухоли такую корреляцию не подтвердили.

Важным прогностическим фактором, влияющим на частоту лимфогенного метастазирования, считается степень дифференцировки опухоли. Больные с низкодифференцированными опухолями имеют худший прогноз по сравнению с паци-

ентами, у которых новообразования имеют высокую степень дифференцировки. При этом необходимо помнить, что дифференцировка опухоли может меняться в процессе прогрессирования заболевания, проведенного лечения, а также быть различной в первичной опухоли и ее метастазах.

Наличие лимфоцитарной инфильтрации улучшает прогноз заболевания. Некоторые авторы рассматривают лимфоцитарную инфильтрацию опухоли как проявление иммунологического противоопухолевого эффекта.

С учетом вышеперечисленных основных прогностических факторов необходимы предельно индивидуальная лечебная тактика ведения каждой больной, а также систематизация групп больных на основании независимых факторов прогноза.

Резюмируя полученные данные, следует подчеркнуть, что каждый случай РМТ требует от клинициста индивидуального подхода и выбора соответствующей тактики лечения с учетом независимых факторов прогноза заболевания.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Зотиков А.И. Первичный рак маточных труб, клиничко-морфологическая характеристика, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 1991.
2. Hellström A.C., Silfverswärd C., Nilsson B., Peterson F. Carcinoma of the fallopian tube. A clinical and histopathological review. The Radiumhemmet series. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:395—400.
3. Society of Gynecologic Oncologists (SGO). Practice guidelines: fallopian tube cancer. *Oncology* 1998;12:287—8.
4. Alvarado-Cabrero I., Young R., Vamvakas E., Scully R.E. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1999;72:367—79.
5. Жордания К.И. Оптимизация диагностики и лечения рака яичников. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 1992.
6. Kurjak A., Kupesic S., Pijias M. Preoperative diagnosis of primary fallopian tube carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;68:29—34.
7. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М.; 2005. с. 270—7.
8. Baekelandt M., Nesbakken A.J., Kristensen G.B. et al. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer* 2000;89:2076—84.
9. Klein M., Rosen A., Lahousen M. et al. Lymphogenous metastasis in the primary carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 1994;55: 336—8.
10. Ajjimamorn S., Bhamarapavati Y. Transvaginal ultrasound and diagnosis of Fallopian tubal carcinoma. *J Clin Ultrasound* 1991;19:116—9.
11. Deppe G., Bruckner H.W., Cohen C.J. Combination chemotherapy for advanced carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1980;56: 530—2.
12. McGuire W.P., Hoskins W.J., Brady M.F. et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with Stage III and Stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1—6.
13. Peters W.A., Andersen W.A., Hopkins M.P. et al. Prognostic features of carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1988;71:757—62.
14. Kojis Z., Urbanski K., Reinfuss M. et al. Whole abdominal external beam radiation in the treatment of primary carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 1997;65: 473—7.
15. Timor-Tritsch I., Rottem S. Transvaginal ultrasonographic study of the fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1987;70:424—8.

Лекция



**Уважаемые коллеги!**

Подписаться на журнал «ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ» на 2007 г. можно в любом отделении связи.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — **12286.**



## КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОК ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ ПОГРАНИЧНЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

И.В. Паниченко, В.Н. Богатырев, К.И. Жордания, В.В. Кузнецов, И.И. Бокин

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### QUANTITATIVE PARAMETERS OF TUMOR CELLS IN PATIENTS WITH BORDERLINE OVARIAN NEOPLASMS

I.V. Panichenko, V.N. Bogatyrev, K.I. Zhordania, V.V. Kuznetsov, I.I. Bokin

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

**Objective:** to specify the prognostic value of DNA levels, their distribution by the phase of a cell cycle, as well as the proliferative activity index in borderline ovarian tumors (BOT).

**Subjects and methods.** The study included 88 patients with BOT whose age was 16 to 80 years (mean age  $42.4 \pm 1.4$  years), 51 (57.9%) patients being under 45 years of age. A control group consisted of 18 patients with benign ovarian masses (BOM). An EPICS-XL (Coulter, USA) laser flow cytometer was used to study cellular DNA. The findings were analyzed, by applying the MultiCycle program (Phoenix Flow Systems, USA) employed to analyze ploidy and the count of tumor cells in each phase of a cell cycle.

**Results.** Diploid and aneuploid tumors were found in 55 (62.5%) and 33 (27.5%) patients with BOT, respectively. Comparative analysis of DNA-flow cytometric parameters in the BOT and BOM groups revealed statistically significant differences in DNA index (DNAi). Analysis of the distribution of tumors by age indicated that DNAi and the distribution of their cell cycle were age-unassociated. As the disease progressed, the patients with diploid tumors increased in number and those with aneuploid tumors decreased. At the same time these differences were statistically insignificant. The analysis of the distribution of a tumor cell cycle by the stage of the disease in patients with BOT did not reveal any significant differences in the compared groups either. Examining the distribution of tumor cells by the phases of a cell cycle showed that the rate of cell fission in serous BOTs was higher than that in mucinous BOTs.

**Conclusion.** BOTs are a heterogeneous group - more than half (61.9%) of them are aneuploid, in 42.4% of the patients, their number was in the range of 20–40%. No regularities were found in the distribution of the number of diploid BOTs in relation to the age of patients and to the stage of the disease.

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) составляют около 5% среди всех эпителиальных новообразований яичников. Для них характерны более благоприятное клиническое течение, низкая частота рецидивирования по сравнению со злокачественными опухолями. Средний возраст больных составляет 35–40 лет, в связи с чем актуальным становится вопрос о сохранении репродуктивной функции. Среди прогностических факторов наибольшее значение имеют возраст, стадия заболевания, размер остаточной опухоли, наличие диссеминации в брюшной полости [1]. Вместе с тем некоторые авторы подчеркивают прогностическое значение таких количественных параметров клеток опухоли, как содержание ДНК, распределение их по фазам клеточного цикла, индекс пролиферативной активности [2, 3].

В наше исследование включены 88 больных ПОЯ в возрасте от 16 до 80 лет (средний возраст  $42,4 \pm 1,7$  года), при этом 51 (57,9%) больная была в возрасте до 45 лет. В контрольную группу вошли 18 пациенток с доброкачественными образованиями яичников (ДОЯ).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что в менопаузальном периоде находились 30 (34,1%), а в репродуктивном — 58 (65,9%) пациенток. Сопутствующие заболевания женской репродуктивной сферы отмечались у 15 пациенток: у 7 (33,4%) больных имело место воспаление придатков, у 3 (14,2%) — различные формы мастопатии, у 2 (9,5%) — киста яичника, у 2 (9,5%) — миома матки, а у 7 (33,4%) пациенток патологии выявлено не было.

При анализе наследственного анамнеза у родственников 8 (9,1%) больных в анамнезе имелись злокачественные опухоли яичников, у остальных 80 (90,9%) наследственный анамнез не отягощен.

Всем больным на первом этапе выполнялось хирургическое лечение: 51 (57,9%) пациентке — в объеме экстирпации матки с придатками и удаления большого сальника, 37 (42,1%) — удаление придатков матки с одной стороны, биопсия второго яичника, удаление большого сальника и множественные биопсии брюшины. Органосохраняющие операции выполнялись только у женщин репродуктивного возраста. При морфологическом исследовании у 19 (21,6%) больных опухоли имели строение пограничной муцинозной цистаденомы, у 69 (78,4%) — пограничной серозной цистаденомы.

Исследования ДНК в клеточной популяции проводили на лазерном проточном цитофлюорометре EPICS-XL (Coulter, США). Полученные данные были проанализированы при помощи программы «MultiCycle», используемой для анализа ploidy и числа опухолевых клеток в каждой фазе клеточного цикла (Phoenix Flow Systems, США). Количество клеток в различных фазах клеточного цикла выражалось в процентах. Индекс ДНК (ИДНК) диплоидных клеток на гистограммах соответствовал 1,0; ИДНК анеуплоидных клеток был больше или меньше 1,0. В качестве диплоидного стандарта использовали лимфоциты крови доноров. Определение количественных параметров клеток проводилось параллельно

с морфологическим (цитологическим и гистологическим) исследованием.

Содержание ДНК в опухолевых клетках изучено у 88 больных ПОЯ, из них у 55 (62,5%) выявлен диплоидный тип опухоли и у 33 (27,5%) — анеуплоидный. При анализе количества анеуплоидных клеток в опухоли ( $n=33$ ) оказалось, что чаще всего в ПОЯ их число находилось в пределах 35–70% — в 14 (43,7%) случаях (см. рисунок).

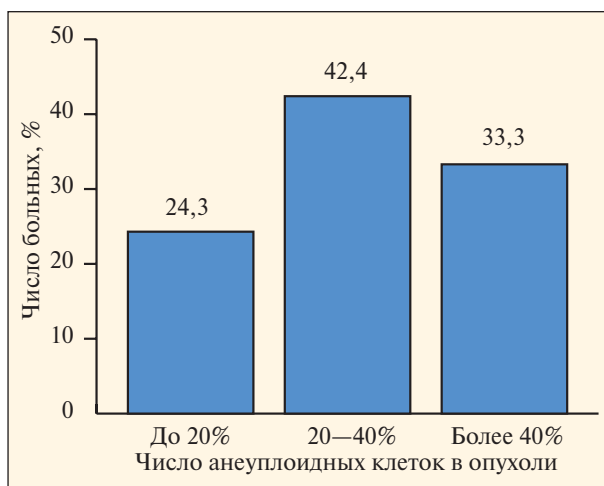
Сравнительный анализ ДНК-проточно-цитометрических параметров ПОЯ и аналогичных показателей в группе больных с ДОЯ выявил статистически достоверные различия по ИДНК. В группе больных ПОЯ диплоидные новообразования составили 62,5% ( $n=55$ ), в то время как все ДОЯ ( $n=18$ ) были диплоидными.

Чаще всего встречалась анеуплоидия в пределах митотического цикла (ИДНК 1,1–1,85) — у 21 (63,6%) больных, реже всего — многоклоновые опухоли — у 3 (9,1%); анеуплоидия с потерей хромосом выявлена у 9 (27,4%) больных. Вместе с тем тетраплоидные и гиперанеуплоидные образования не определялись вовсе.

Характеризуя клеточный цикл пограничных опухолей, можно отметить, что эта группа неоднородна по своему клеточному составу (табл. 1).

Из приведенных данных видно, что в диплоидных опухолях количество клеток в синтетической фазе клеточного цикла, а также индекс пролиферации (интенсивность деления клеток меньше в диплоидных новообразованиях) достоверно меньше. Таким образом, группа ПОЯ является крайне неоднородной по своему составу: с одной стороны, эти новообразования разделяются по критерию плоидности, с другой — интенсивность деления клеток в этих двух группах также разительно отличается.

С учетом полученных результатов представлялось важным выяснить, имеется ли корреляция меж-



Распределение больных ПОЯ ( $n=33$ ) с учетом количества анеуплоидных клеток

ду количественными показателями клеток ПОЯ и клинико-морфологическими параметрами. Анализ распределения опухолей с учетом возраста пациентов показал, что ИДНК и распределение клеточного цикла опухолей не связаны с возрастным фактором.

Крайне важным, на наш взгляд, является вопрос о наличии корреляции между плоидностью опухоли и стадией заболевания у больных ПОЯ. Учитывая, что в исследовании отсутствовали больные с IV стадией, данный анализ проведен только среди пациентов с I, II и III стадиями (табл. 2).

Из приведенных данных видно, что с увеличением стадии заболевания количество больных с диплоидными опухолями увеличивалось, а с анеуплоидными — уменьшалось. Вместе с тем данные различия не носят статистически достоверный характер, что, с нашей точки зрения, позволяет говорить о том, что плоидность опухолей при ПОЯ не связана со стадией заболевания. Проведенный анализ распределения клеточного цикла опухолей у больных ПОЯ с учетом

Таблица 1. Распределение клеточного цикла (в %) опухолей у больных ПОЯ с учетом плоидности ( $n=88$ )

Плоидность опухолей	Фазы клеточного цикла			Индекс пролиферации (S+G2+M)
	G0/1	S	G2+M	
Анеуплоидные ( $n=32$ )	83,9±1,9	7,6±0,7*	8,5±1,4	16,1±0,8*
Диплоидные ( $n=56$ )	89,8±0,7	5,2±0,3	5,0±0,4	10,2±0,6

Примечание. \*  $p<0,05$  по сравнению с группой больных с диплоидными опухолями.

Таблица 2. Распределение больных ПОЯ по стадиям заболевания с учетом плоидности опухоли

Плоидность	I стадия ( $n=49$ )	II стадия ( $n=20$ )	III стадия ( $n=19$ )
Анеуплоидные ( $n=32$ )	23 (46,9)	5 (25)	4 (21,1)
Диплоидные ( $n=56$ )	26 (53,1)	15 (75)	15 (78,9)

Примечание. Здесь и в табл. 4 данные представлены как число больных (в скобках — процент).

Таблица 3. Распределение клеточного цикла (в %) в ПОЯ с учетом морфологического варианта

Морфологический вариант	G0/1	Фазы клеточного цикла S	G2+M	Индекс пролиферации (S+G2+M)
Серозный (n=69)	86,9±1,0	6,4±0,4*	6,7±0,7	13,1±1,0
Муцинозный (n=19)	80,9±2,2	10,3±1,3	8,8±1,0	19,1±2,2

\*Различия статистически достоверны.

Таблица 4. Распределение больных с ПОЯ в зависимости от наличия прогрессирования заболевания с учетом плоидности опухолей

Тип опухоли	Ремиссия заболевания (n=82)	Прогрессирование (n=6)
Анеуплоидные (n=33)	29 (87,8)	4 (12,2)
Диплоидные (n=55)	53 (96,3)	2 (3,7)

стадии заболевания также не выявил достоверных различий в сравниваемых группах.

Следует подчеркнуть, что всем 56 больным с диплоидным типом ПОЯ удалось выполнить радикальную операцию; ни у одной из них не выявлено наличия остаточной опухоли в брюшной полости после хирургического вмешательства. Вместе с тем из 32 больных с анеуплоидными ПОЯ у 4 (12,5%) пациенток операции носили циторедуктивный характер — определялась остаточная опухоль от 2 до 5 см. Таким образом, анеуплоидный тип ПОЯ клинически проявляется более агрессивным инвазивным ростом.

Анализ количественных показателей клеток опухолей с учетом их морфологической структуры показал, что среди муцинозных ПОЯ количество анеуплоидных новообразований несколько больше по сравнению с аналогичным показателем среди серозных ПОЯ (47,4 и 34,7%;  $p > 0,05$ ).

Вместе с тем при изучении распределения опухолевых клеток по фазам клеточного цикла выявлено, что среди серозных новообразований количество клеток в S-фазе и индекс пролиферации достоверно больше по сравнению с муцинозными опухолями (табл. 3). Таким образом, интенсивность деления клеток в серозных ПОЯ выше по сравнению с муцинозными новообразованиями.

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что из 55 больных с диплоидными новообразованиями рецидивы заболевания возникли у 2 (3,7%) пациентов, в то время как среди больных с анеуплоидными опухолями рецидивы возникли у 4 (12,2%; табл. 4).

Вместе с тем из 6 больных, у которых впоследствии отмечено прогрессирование заболевания, у 3 (50%) имелась анеуплоидия в пределах митотического цикла, у 2 (33,4%) — диплоидные опухоли и у 1 (16,7%) — анеуплоидия с потерей хромосом.

Таким образом, изучение плоидности ПОЯ выявило, что данные новообразования являются неоднородной группой — более половины из них (61,9%) анеуплоидные, при этом у 42,4% больных их количество находилось в пределах 20—40%. Не выявлено какой-либо закономерности в распределении количества диплоидных ПОЯ в зависимости от возраста пациентов и стадии заболевания. Также не выявлено достоверных различий в распределении клеток опухоли по фазам клеточного цикла и пролиферативной активности в зависимости от возраста пациенток с ПОЯ как диплоидного, так и анеуплоидного типов.

При анализе клеточного цикла в диплоидных и анеуплоидных ПОЯ выявлены статистически достоверные различия по процентному содержанию клеток в фазах G0/1, S, G2+M. Индекс пролиферации достоверно ниже в диплоидных опухолях по сравнению с анеуплоидными новообразованиями ( $p < 0,05$ ). Для группы анеуплоидных ПОЯ характерна более высокая пролиферативная активность опухоли по сравнению с диплоидным типом ПОЯ, что, по-видимому, может указывать на более злокачественное течение болезни у больных этой группы, что диктует необходимость длительного и тщательного мониторинга. С нашей точки зрения, необходимы кооперированные многоцентровые исследования для анализа большего числа наблюдений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Gershenson D.M. Clinical management potential tumours of low malignancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2002;16:513—27.  
 2. Flezar M.S., But I., Kavalari R. Flow and image cytometric DNA ploidy, includin 5c exceeding cells, of serous borderline malignant ovarian tumors. Anal Quant Cytol Histol 2003;25(3): 139—45.  
 3. Mecke H., Borner-Klaussner B., Grosse G. Clinical behavior of serous and mucinous borderline tumors of the ovary with diploid DNA stem line. Follow-up studies after organ preserving and non-organ preserving therapy. Zentralbl Gynakol 2000;122(5): 274—9.