

О П У Х О Л И

ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Локальный гормональный фон опухоли
и перифокальной зоны у больных
раком молочной железы: данные
и перспективы их применения*

*Гипофракционированный ускоренный
режим лучевой терапии у больных после
органосохраняющих операций по поводу
I-IIA стадий рака молочной железы*

*Рак яичников: новые акценты лечения
больных с платиночувствительными
рецидивами*

*Проблемы диагностики и лечения рака
маточной трубы (клинический случай)*

TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

3

2016 / том 12

Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2006 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.



РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ОНКОМАММОЛОГОВ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ИЗДАНИЯ

Семиглазов Владимир Федорович, президент Российского общества онкомаммологов (РООМ), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН, член-корреспондент РАН, руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

МАММОЛОГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Летягин Виктор Павлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Палтуев Руслан Маликович (управляющий редактор), исполнительный директор РООМ, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Высоцкая Ирина Викторовна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Зикирходжаев Азиз Дильшодович, член правления РООМ, д.м.н., руководитель отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ / СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ РООМ

Артамонова Елена Владимировна, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар) ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Московского городского научного общества онкологов, Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO), Общества специалистов по онкологической колопроктологии, Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

3
ТОМ 12
'16

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, а/я 35,
e-mail: redactor@abvpress.ru

Редактор В.Е. Ефремова
Корректор В.А. Наумкина

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Щургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.И. Беликова, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-36991
от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Опухоли женской
репродуктивной системы»
обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.
В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)

Опухоли женской репродуктивной
системы. 2016. Том 12. № 3. 1–86

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 42166

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 3000 экз.

www.ojrs.abvpress.ru

Божок Алла Александровна, ученый секретарь РООМ, д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург, ведущий онкомаммолог российско-финской клиники «Скандинавия» (Санкт-Петербург, Россия)

Владимиров Владимир Иванович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, отличник здравоохранения РФ, заведующий дневным стационаром ГБУЗ СК «Пятигорский онкологический диспансер», действительный член ESMO, Американского общества клинической онкологии (ASCO), RUSSCO, председатель регионального отделения RUSSCO, член Healthcare Advisory Board (USA) (Пятигорск, Россия)

Воротников Игорь Константинович, член РООМ, д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением опухолей молочных желез ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Дашян Гарик Альбертович, член правления РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Демидов Сергей Михайлович, член правления РООМ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением онкомаммологии МАУЗ «Городская клиническая больница № 40» (Екатеринбург, Россия)

Исмагилов Артур Халитович, председатель РООМ Республики Татарстан, д.м.н., профессор кафедры онкологии и хирургии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела реконструктивной хирургии Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов (IAPSO) (Казань, Россия)

Манихас Алексей Георгиевич, член правления РООМ, д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», председатель Санкт-Петербургского регионального отделения РООМ (Санкт-Петербург, Россия)

Портной Сергей Михайлович, член правления РООМ, председатель Московского регионального отделения РООМ, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей женской репродуктивной системы ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Общества онкологов Москвы и Московской области, Европейского общества мастологов (EUSOMA) (Москва, Россия)

Слонимская Елена Михайловна, член правления РООМ, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель отделения общей онкологии ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии», Председатель Томского регионального отделения РООМ (Томск, Россия)

Хайленко Виктор Алексеевич, член правления РООМ, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой онкологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Хасанов Рустем Шамильевич, д.м.н., профессор, главный врач ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан (Казань, Россия)

Тюляндин Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Поддубная Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Борисов Василий Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по химиотерапии опухолей ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

Вишневская Яна Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела патологической анатомии человека ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гладилина Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения радиохимирии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Комов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий хирургическим отделением диагностики опухолей НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией клинической биохимии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Нечушкин Михаил Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением радиохимирии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ратиани Мурман Семенович, доктор медицины, заведующий отделением онкохирургии ООО «Даугавпилсская региональная больница» (Рига, Латвия)

Соболевский Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивной и пластической онкохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Ткачев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, руководитель радиологического отделения отдела радиационной онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации радиационных терапевтических онкологов, член Европейской организации радиационных онкологов (ESTRO), председатель секции лучевой терапии Московского научного общества рентгенологов и радиологов (Москва, Россия)

Тупицын Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПОЧЕТНЫЙ РЕДАКТОР

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Московского общества онкологов, Международного общества онкогинекологов (International Gynecologic Cancer Society) (Москва, Россия)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кедрова Анна Генриховна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», заведующая онкологическим отделением ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», лауреат премии Правительства РФ (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Беришвили Александр Ильич, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 5 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Берлев Игорь Викторович, профессор, руководитель отделения онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Горбунова Вера Андреевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Грицай Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Киселева Марина Викторовна, д.м.н., заведующая отделением новых медицинских технологий ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба» — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России (Обнинск, Россия)

Козаченко Владимир Павлович, д.м.н., профессор, действительный член РАЕН, отделение онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Коломнец Лариса Александровна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогинекологии ФГБНУ «Томский научно-исследовательский институт онкологии» (Томск, Россия)

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкогинекологическим отделением ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, Россия)

Крикунова Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний ФГБУ «МРНЦ им. А.Ф. Цыба» — филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России (Обнинск, Россия)

Максименко Татьяна Анатольевна, к.м.н., заведующая онкологическим отделом КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» — филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Барнаул, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Мещерякова Людмила Александровна, д.м.н., эксперт в РФ по проблеме диагностики и лечения злокачественных трофобластических опухолей, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Сидоренко Юрий Сергеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный изобретатель РСФСР, академик РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, лауреат Государственной премии РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Урманчева Аделя Федоровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, президент Российской ассоциации онкогинекологов (Санкт-Петербург, Россия)

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Грицай Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Козаченко Владимир Павлович, д.м.н., профессор, действительный член РАЕН, отделение онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Красильников Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий онкогинекологическим отделением ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер» (Новосибирск, Россия)

Кузнецов Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, член Московского общества онкологов, Международного общества онкогинекологов (International Gynecologic Cancer Society) (Москва, Россия)

Максимов Сергей Янович, д.м.н., профессор, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Ульрих Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)



Издательский дом
«АБВ-пресс»

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

www.abvpress.ru

Ж У Р Н А Л Ы

ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.oncurology.abvpress.ru

Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
научно-практический
рецензируемый
журнал

www.ogsh.abvpress.ru

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.ojrs.abvpress.ru

УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала
доступна по адресу:
<http://omo.abvpress.ru/jour>

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.oncohematology.abvpress.ru

Онкологическая КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ
для специалистов в области
диагностики и лечения
колоректального рака

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<http://ok.abvpress.ru>

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.rjcn.ru

АНДРОЛОГИЯ и ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ

Российский Биотерапевтический Журнал

Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

www.nmb.etpub.ru



Журнал имени
проф. Б.М. Костомарова

РАНЫ и РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ

Г А З Е Т Ы

Онкология Сегодня

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ



Урология сегодня

специализированное издание для урологов

www.urologia.ru

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Наши издания доступны в печатной форме, на сайтах издательства,
а также в мобильных приложениях  

The journal is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

In 2006, it was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

Since 2015, the journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.



TUMORS OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

QUARTERLY SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.ojrs.abvpress.ru

EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazov Vladimir F., *President of the Russian Society of Oncomammalogists (RSOM), MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Surgical Department of Breast Tumors, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

MAMMOLOGY

EDITOR-IN-CHIEF

Letyagin Viktor P., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Chief Scientific Officer of the Surgical Department of Mammary Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

DEPUTIES EDITOR-IN-CHIEF

Paltuev Ruslan M. (managing editor), *executive director of the RSOM, MD, Senior Researcher of the N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)*

Vysotskaya Irina V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARY

Zikiryakhodzhayev Aziz D., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, Head of the Department of Oncology and Breast and Skin Reconstructive Plastic Surgery, P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

EDITORIAL BOARD / BOARD OF RSOM EXPERTS

Artamonova Elena V., *Member of the RSOM Board, MD, PhD, leading Researcher of the Department of Outpatient Chemotherapy (Day Hospital), N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Moscow City Scientific Society of Oncologists, European Society for Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), Society of Oncological Coloproctology, Society of Specialists-Oncologists for Tumors of Reproductive System (Moscow, Russia)*

FOUNDED IN 2006

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
to the private box 35,
24 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478
or e-mail: redactor@abvpress.ru

Editor **V.E. Efremova**
Proofreader **V.A. Naumkina**

Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.A. Prokofieva**

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Project Manager
A.I. Belikova, +7 (926) 469-29-89,
belikova@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information Technologies,
and Mass Media (ПН No. ФЦ 77-36991
dated 21 July 2009).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy".

The editorial board is not responsible
for advertising content.

The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial
board.

ISSN 1994-4098 (Print)
ISSN 1999-8627 (Online)

Opukholi Zhenskoy
Reproduktivnoy Systemy. 2016.
Volume 12. No 3. 1–86

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index:
42166

Printed at the
Mediacolor LLC.

3,000 copies

www.ojrs.abvpress.ru

3 VOL.12
'16

Bozhok Alla A., Scientific Secretary of the RSOM, MD, PhD, Oncologist of the Highest Qualification Category, Plastic Surgeon, Leading Oncomammologist of Russian-Finnish clinic "Scandinavia" (Saint Petersburg, Russia)

Vladimirov Vladimir I., Member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Award for Excellence in Healthcare of Russia, Head of the Day Hospital at the Pyatigorsk Oncologic Dispensary, Member of ESMO, American Society of Clinical Oncology (ASCO), RUSSCO, Chairman of RUSSCO Regional Branch, Member of Healthcare Advisory Board (USA) (Pyatigorsk, Russia)

Vorotnikov Igor' K., Member of the RSOM, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department of Breast Tumors, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dashyan Garik A., member of the RSOM Board, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Breast Tumors, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Demidov Sergey M., member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Oncology, City Clinical Hospital No. 40 (Ekaterinburg, Russia)

Ismagilov Artur Kh., RSOM Chairman of the Republic of Tatarstan, MD, PhD, Professor of the Oncological and Surgical Department, Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Reconstructive Surgery, Privolzhsky branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, President of International Association of Plastic Surgeons and Oncologists (IAPSO) (Kazan', Russia)

Manikhas Alexey G., Member of the RSOM Board, Chairman of the Saint Petersburg Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Surgical Oncologist, Head of Oncosurgical (Mammological) Department, Saint Petersburg City Clinical Oncological Dispensary (Saint Petersburg, Russia)

Portnoy Sergey M., Member of the RSOM Board, Chairman of Moscow regional branch of RSOM, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Tumors of Female Reproductive System, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Society of Oncologists of Moscow and Moscow region, European Society of Breast Cancer Specialists (Moscow, Russia)

Slonimskaya Elena M., member of the RSOM Board, President of Tomsk Regional Branch of RSOM, MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of General Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Khaylenko Victor A., member of the RSOM Board, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Oncology, Faculty of Improvement of Doctors' Qualification, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Tumor Diagnosis, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Khasanov Rustem Sh., MD, PhD, Professor, Chief Physician of the Republican Clinical Oncological Center, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan', Russia)

Tyulyandin Sergey A., MD, PhD, Professor, Deputy Director for Science, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Poddubnaya Irina V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs and International Cooperation, Head of the Department of Oncology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Borisov Vasily I., MD, PhD, Professor, Honored Physician, Deputy Chief Medical Officer for Cancer Chemotherapy of the Clinical Oncological Dispensary No 1 at the Moscow Healthcare Department, Winner of the Government Prize of Russia (Moscow, Russia)

Vishnevskaya Yana V., MD, Leading Researcher at the Department of Human Pathological Anatomy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gladilina Irina A., MD, PhD, Professor of the Oncological Department, Faculty of Therapeutics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Leading Researcher of the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Komov Dmitriy V., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Surgical Department for Tumor Diagnosis, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kushlinskiy Nikolay E., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nechushkin Mikhail I., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Radiosurgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Ratiani Murman S., Doctor of Medicine, Head of the Department of Oncological Surgery, Daugavpils Regional Hospital (Riga, Latvia)

Sobolevskiy Vladimir A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Reconstructive and Plastic Surgery, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tkachev Sergey I., MD, PhD, Professor, Head of the Radiological Department at the Division of Radiation Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Vice-President of the Russian Association of Therapeutic Radiation Oncologists, Member of the European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), Chairman of the Section of Radiotherapy, Moscow Scientific Society of Radiographers and Radiologists (Moscow, Russia)

Tupitsyn Nikolay N., MD, PhD, Professor, Head of the Hematopoiesis Immunology Laboratory, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

HONORARY EDITOR

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Moscow Society of Oncologists, Member of the International Gynecologic Cancer Society (Moscow, Russia)

EDITOR-IN-CHIEF

Kedrova Anna G., MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency, Head of the Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency, Russian Federation Government Prize Winner (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Berishvili Aleksandr I., MD, PhD, Leading Researcher of the Surgery Department No 5, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Berlev Igor' V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Gorbunova Vera A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gritsay Anatoly N., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kiseleva Marina V., MD, PhD, Head of the Department of New Medical Technologies, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Kozachenko Vladimir P., MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kolomiets Larisa A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology, Tomsk Research Institute of Oncology (Tomsk, Russia)

Krasil'nikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Gynecologic Oncology, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary (Novosibirsk, Russia)

Krikunova Lyudmila I., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Treatments for Gynecological Diseases, A.F. Tsyb Medical Radiology Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia (Obninsk, Russia)

Maksimenko Tat'yana A., MD, Head of the Department of Oncology, Altay Territorial Oncology Dispensary – Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Barnaul, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Meshcheryakova Lyudmila A., MD, PhD, Expert in Russia on the Problem of Diagnosis and Treatment of Malignant Trophoblastic Tumors, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Sidorenko Yuriy S., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Oncology, Rostov Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia (Rostov-on-Don, Russia)

Ul'rikh Elena A., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Urmancheeva Adel' F., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, President of the Russian Association of Gynecologic Oncologists (Saint Petersburg, Russia)

Khokhlova Svetlana V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Chemotherapy, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Gritsay Anatoly N., MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kozachenko Vladimir P., MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krasil'nikov Sergey E., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Gynecologic Oncology, Novosibirsk Regional Oncology Dispensary (Novosibirsk, Russia)

Kuznetsov Viktor V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecologic Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Member of the Moscow Society of Oncologists, Member of the International Gynecologic Cancer Society (Moscow, Russia)

Maksimov Sergei Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Gynecology, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Medical Care in Oncology (Saint Petersburg, Russia)

Ul'rikh Elena A., MD, PhD, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

МАММОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.В. Бондаренко, Л.И. Корытова, Е.А. Маслокова, О.В. Корытов, Е.М. Муравник*
Результаты сравнения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию при разных вариантах облучения рака молочной железы10
- И.А. Гладилина, Л.Я. Клеппер, Ю.В. Ефимкина, И.В. Высоцкая, А.В. Петровский, О.В. Козлов, М.В. Черных, Е.Ю. Ворончихина, Е.С. Макаров, А.В. Иванова*
Гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии у больных после органосохраняющих операций по поводу I–IIA стадий рака молочной железы17
- А.Р. Хамитов, А.Х. Исмагилов, А.Г. Сабиров, Н.В. Балатенко, Д.О. Загвозкина, М.В. Галеев, И.А. Киясов*
Разработка алгоритма для сохранения проекционного лоскута кожи над опухолью при планировании подкожной мастэктомии из эстетически приемлемой зоны у пациенток с раком молочной железы узловой формы23
- Ю.С. Шатова, Е.М. Франциянц, И.А. Новикова, Л.Н. Ващенко, В.А. Бандовкина, М.И. Верескунова, А.Н. Хугаева, В.В. Токмаков*
Локальный гормональный фон опухоли и перифокальной зоны у больных раком молочной железы: данные и перспективы их применения30

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- К.А. Гришина, Т.А. Музаффарова, В.А. Хайленко, А.В. Карпунин*
Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы36

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Клинические рекомендации Российского общества онкоммаммологов по профилактике рака молочной железы, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез**43

ГИНЕКОЛОГИЯ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

- А.Г. Кедрова, А.Г. Никитин, В.В. Косый, М.В. Юрова*
Рак яичников: новые акценты лечения больных с платиночувствительными рецидивами53
- С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.З. Загаштоков, А.А. Румянцев*
Аспекты выбора первичного лечения больных распространенным раком яичников62

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- М.А. Чекалова, И.В. Торосян, С.Н. Таджибов, С.Б. Поликарпова, Т.М. Кочоян, А.И. Беришвили*
Использование современных ультразвуковых технологий в диагностике метастатических опухолей яичников при раке желудка70
- А.А. Тхакахов*
Эпидемиология и морфология раковых опухолей женских половых органов в Кабардино-Балкарской Республике за период 1990–2014 гг.76

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Н.Е. Левченко, С.В. Муштенко, М.В. Савостикова, Т.И. Захарова*
Проблемы диагностики и лечения рака маточной трубы (клинический случай)80

MAMMOLOGY

ORIGINAL REPORTS

- A.V. Bondarenko, L.I. Korytova, E.A. Maslyukova, O.V. Korytov, E.M. Muravnik*
The comparison of the radiation load to the heart and the left anterior descending coronary artery for various modes of radiation treatment of the breast cancer patients10
- I.A. Gladilina, L.Ya. Klepper, Yu.V. Efimkina, I.V. Vysotskaya, A.V. Petrovskiy, O.V. Kozlov, M.V. Chernykh, E.Yu. Voronchikhina, E.S. Makarov, A.V. Ivanova*
Elaboration of an algorithm for preserving a projective skin flap above the tumor when planning subcutaneous mastectomy from an aesthetically acceptable area in patients with breast nodule cancer23
- A.R. Khamitov, A.Kh. Ismagilov, A.G. Sabirov, N.V. Balatenko, D.O. Zagvozhkina, M.V. Galeev, I.A. Kiyasov*
An accelerated hypofractionated radiotherapy regimen in patients after organ-sparing surgery for stages I–IIA breast cancer17
- Yu.S. Shatova, E.M. Frantsiyants, I.A. Novikova, L.N. Vashchenko, V.A. Bandovkina, M.I. Vereskunova, A.N. Khugaeva, V.V. Tokmakov*
The local hormonal environment of tumor and perifocal zone in patients with breast cancer: data and prospects of their application30

REVIEWS

- K.A. Grishina, T.A. Muzaffarova, V.A. Khaylenko, A.V. Karpukhin*
Molecular genetic markers of breast cancer36

CLINICAL GUIDELINES

- Clinical guidelines of the Russian Society of Oncomammologists for the prevention of breast cancer, differential diagnosis, treatment of precancerous and benign breast diseases**43

GYNECOLOGY

REVIEWS

- A.G. Kedrova, A.G. Nikitin, V.V. Kosyy, M.V. Yurova*
Ovarian cancer: new accents treatment of patients with platinum-sensitive relapses.53
- S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov, A.Z. Zagashtokov, A.A. Rumyantsev*
Optimizing the primary treatment of patients with advanced ovarian cancer.62

ORIGINAL REPORTS

- M.A. Chekalova, I.V. Torosyan, S.N. Tadzhibov, S.B. Polikarpova, T.M. Kochoyan, A.I. Berishvili*
Use of up-to-date ultrasound technologies in the diagnosis of metastatic ovarian tumors in gastric cancer.70
- A.A. Tkhakakhov*
Epidemiology and morphology of female genital organs cancer in Kabardino-Balkaria during the period from 1990 to 2014.76

CLINICAL OBSERVATIONS

- N.E. Levchenko, S.V. Mushtenko, M.V. Savostikova, T.I. Zakharova*
Problems of diagnostics and treatment of uterine tube cancer (clinical case)80

Результаты сравнения лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию при разных вариантах облучения рака молочной железы

А.В. Бондаренко, Л.И. Корытова, Е.А. Маслюкова, О.В. Корытов, Е.М. Муравник
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Елизавета Александровна Маслюкова, dr.maslyukova@mail.ru

Цель исследования — сравнить уровни лучевых нагрузок на органы риска при 3 вариантах облучения рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены дозиметрические планы лучевой терапии 20 больных раком молочной железы с левосторонней локализацией. Предлучевая подготовка включала 3 серии сканирования методом компьютерной томографии (КТ): в стандартной позиции пациентки на спине на свободном дыхании (ССД), в положении на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и в позиции на животе на свободном дыхании (ЖСД). Для 3 КТ-серий были выполнены дозиметрические расчеты 3D-планов. Для каждого варианта облучения оценивали дозо-объемные параметры органов риска. В частности, определяли объем сердца, получающий более 25 Гр (V_{25} сердца), средние дозы (D_{mean}) на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию (left anterior descending artery, LAD).

Результаты. Оконтурированный объем сердца при всех исследуемых вариантах варьировал в пределах 477–1056 см³, средний объем составил 769 см³. Наилучшие показатели V_{25} сердца, D_{mean} на сердце и LAD при включении в объем облучения молочной железы и аксиллярных лимфатических узлов были получены при применении методики СЗД (4,25 %, 3,13 Гр, 1,3 Гр соответственно) по сравнению с методикой ССД (9,49 %, 4,96 Гр, 1,95 Гр соответственно) и ЖСД-позицией (12,8 %, 9,06 Гр, 24,18 Гр соответственно) (V_{25} сердца: $p = 0,00153$; D_{mean} сердца: $p = 0,000$; D_{mean} LAD: $p = 0,00088$). Преимущества дозиметрических показателей ССД и СЗД оставались неизменными при добавлении в объем облучения над- и подключичных лимфатических узлов: для СЗД — V_{25} сердца 3,49 %, D_{mean} сердца 3,07 Гр, D_{mean} LAD 13,8 Гр; для ССД — 7,91 %, 4,99 Гр, 19,89 Гр соответственно (V_{25} сердца: $p = 0,00205$; D_{mean} сердца: $p = 0,004$; D_{mean} LAD: $p = 0,03$).
Заключение. Облучение больных раком молочной железы в положении СЗД способствовало статистически значимому снижению дозиметрических показателей: V_{25} сердца, D_{mean} на сердце и LAD.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, сердце, левая передняя нисходящая коронарная артерия, управляемая задержка дыхания

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-10-16

The comparison of the radiation load to the heart and the left anterior descending coronary artery for various modes of radiation treatment of the breast cancer patients

A.V. Bondarenko, L.I. Korytova, E.A. Maslyukova, O.V. Korytov, E.M. Muravnik
Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia;
70 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg, 197758, Russia

Objective: the comparison of the radiation load to the organs at risk for three modes of radiation treatment of the breast cancer patients.

Materials and methods. The research includes the dosimetric radiation treatment plans for the 20 breast cancer patients with the left-side localization. They all underwent a computed tomography (CT) scan in standard supine position in free-breathing (FB), supine position with active breathing control (ABC) device in deep inspiratory breath hold, and prone position in free-breathing (PP). Three-dimensional treatment plans were made for all 3 CTs. The dose valuations for 3D-planning were carried out for three CT-series. For each mode of radiation the dose-volume parameters of organs at risk were estimated: heart volume exposed to more than 25 Gy (V_{25} heart), mean dose (D_{mean}) to the heart and left anterior descending coronary artery (LAD).

Results. For all cases the contoured heart volume varied from 477–1056 cm³, with medium volume 769 cm³. The best marks such as V_{25} heart, D_{mean} heart and D_{mean} LAD, were achieved with on supine position with ABC method (4.25 %, 3.13 Gy, 1.3 Gy, respectively) in comparison with FB (9.49 %, 4.96 Gy, 1.95 Gy, respectively) and PP (12.8 %, 9.06 Gy, 24.18 Gy, respectively) (V_{25} heart: $p = 0.00153$; D_{mean} heart: $p = 0.000$; D_{mean} LAD: $p = 0.00088$), when both the breast and the axillary nodes were included in the volume. The advantage of the dosimetric indexes for FB and ABC did not change while axillary and supraclavicular nodes were added to the radiation volume ABC (V_{25} heart 3.49 %, D_{mean} heart 3.07 Gy, D_{mean} LAD 13.8 Gy) in comparison with FB methods (V_{25} heart 7.91 %, D_{mean} heart 4.99 Gy, D_{mean} LAD 19.89 Gy) (V_{25} heart: $p = 0.00205$; D_{mean} heart: $p = 0.004$; D_{mean} LAD: $p = 0.03$).

Conclusion. Radiation treatment of the breast cancer patients in the position with ABC contributed to the statistically significant reduction of the dosimetric parameters: V_{25} heart, D_{mean} heart and D_{mean} LAD.

Key words: breast cancer, radiotherapy, heart, left anterior descending coronary artery, active breathing control

Введение

Органосохраняющие операции стали стандартным подходом при лечении рака молочной железы (РМЖ) [1]. Доказано, что адъювантная лучевая терапия (ЛТ) уменьшает частоту возникновения местных рецидивов и увеличивает показатели общей выживаемости [2]. При этом не исключено, что ЛТ РМЖ может стать причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний. Метаанализ показывает значительное преобладание смертности, не связанной с РМЖ, в группе пациенток, получавших адъювантную ЛТ, по сравнению с не получавшими ее. Основной причиной смерти были заболевания сердечно-сосудистой системы [2]. Однако необходимо отметить, что эти результаты основываются на данных использования 2D-ЛТ. Современные технологии (3D-конформная ЛТ, IMRT, VMAT) снижают лучевую нагрузку на сердце и ипсилатеральное легкое, сохраняя адекватное покрытие объема мишени [3–6]. Несмотря на это, уровень доз на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию (left anterior descending artery, LAD) при проведении ЛТ в положении на спине остается высоким [7, 8]. S. C. Darby и соавт. доказали, что воздействие ионизирующего излучения на сердце значительно увеличивает риск развития ишемической болезни сердца впоследствии. Авторы сообщают, что каждый 1 Гр в средней дозе, попадающей на сердце, увеличивает риск поражения главных коронарных сосудов на 7,4 % [9]. Снижение лучевой нагрузки на органы риска имеет первостепенное значение в связи с увеличивающейся продолжительностью жизни больных РМЖ и, соответственно, увеличением вероятности развития поздних осложнений.

Изучение разных вариантов облучения и позиционирования пациентов в целях снижения дозы на органы риска и сравнения покрытия мишени показало, что проведение ЛТ с управляемой задержкой дыхания приводит к снижению лучевой нагрузки на сердце и легкие, так как на вдохе происходит пространственное разобщение сердца и облучаемого объема мишени и снижение плотности легочной ткани [10].

Считается, что облучение в положении на животе также позволяет снизить лучевую нагрузку на сердце и легкое [11, 12]. Преимущества ЛТ в этой позиции по сравнению с положением на спине – уменьшение облучаемого объема легочной ткани у всех больных и уменьшение объема сердца, подвергающегося облучению, в большей мере у пациенток с большим объемом молочных желез ($\geq 1000 \text{ см}^3$) [11–13].

Цель настоящего исследования – проспективное сравнение 3 различных вариантов полного облучения молочной железы с включением или без включения надключичных и подключичных лимфатических узлов (ЛУ): стандартное положение на спине на свободном дыхании (ССД), положение на спине с управляемой

задержкой дыхания на высоте вдоха (СЗД) и положение на животе на свободном дыхании (ЖСД).

Материалы и методы

В РНЦРХТ для анализа были отобраны дозиметрические планы ЛТ 20 больных РМЖ с левосторонней локализацией. Для каждого исследуемого случая были рассчитаны 8 дозиметрических планов на основе 3 серий компьютерно-томографических сканов без использования внутривенного контрастирования:



Рис. 1. Предлучевая подготовка, укладка пациентки: а – положение на спине, на свободном дыхании; б – положение на животе; в – положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха

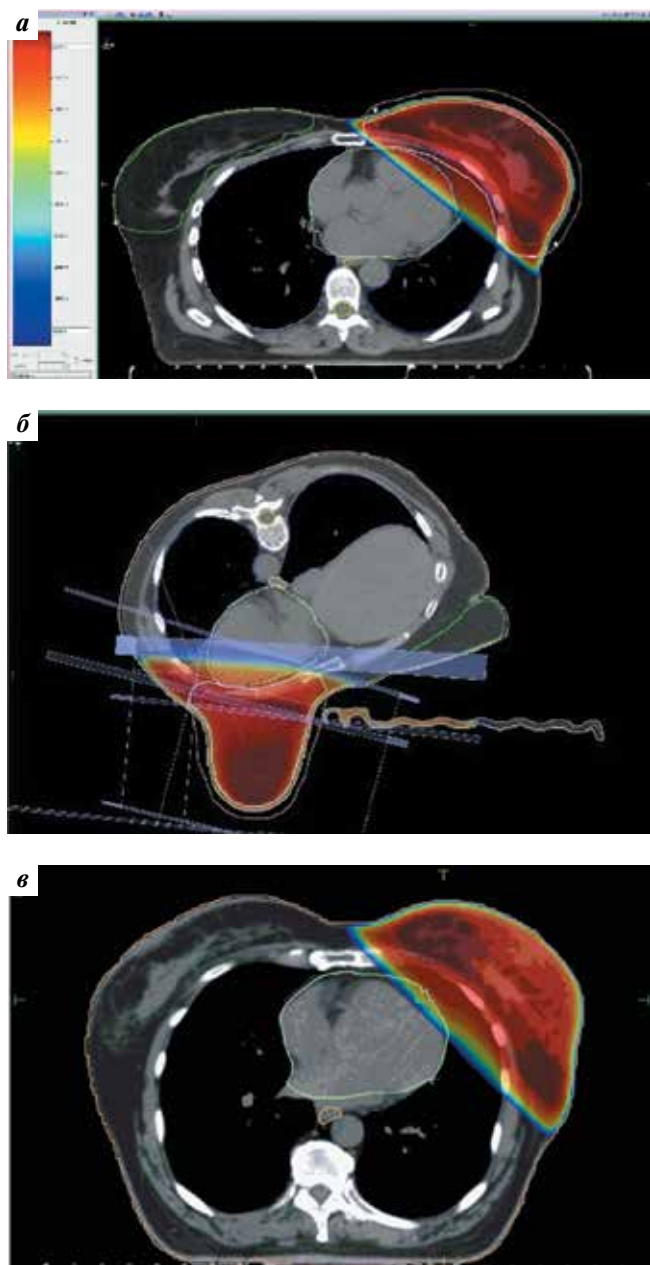


Рис. 2. Дозиметрическое распределение при различных методиках: а — положение на спине, на свободном дыхании; б — положение на животе; в — положение на спине с управляемой задержкой дыхания на высоте вдоха

1) в положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного breast-board на свободном дыхании, с включением или без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (план 1/2; рис. 1а);

2) в положении лежа на животе с использованием prone-board с включением или без включения подмышечных ЛУ (план 3/4; рис. 1б);

3) в положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного breast-board с задержкой дыхания, с включением или без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (прибавка

на планируемый объем мишени (planning target volume, PTV) 1,0 см) (план 5/6; рис. 1в);

4) в положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного breast-board с задержкой дыхания, с включением или без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (прибавка на PTV 0,5 см) (план 7/8; рис. 1в).

Для активного управления задержкой дыхания на высоте вдоха применяли устройство ABC (Elekta, Швеция), конструктивно состоящее из персонального компьютера с установленным на нем специальным программным обеспечением, спирометра, дыхательной трубки (для дыхания пациента на протяжении всей процедуры ЛТ). Встроенный в дыхательную трубку клапан после прохождения через спирометр порогового объема воздуха (установленного индивидуально в ходе тренировки) прерывает дыхательный цикл на заданной величине.

Использовали среднее фракционирование. Доза за фракцию составляла 3 Гр, физическая суммарная очаговая доза (СОД_{физ}) на молочную железу — 42 Гр, СОД_{физ} в случае включения над- и подключичных ЛУ — 39 Гр. Планирование осуществляли стандартными противолежащими полями с добавлением 2–3 сегментов к каждому полю. Облучение проводили фотонами высоких энергий (рис. 2).

Данные компьютерной томографии передавались на станцию дозиметрического планирования (Хю, Elekta, Швеция). Сердце и LAD оконтуривали в соответствии с рекомендациями М. Feng и соавт., предложивших атлас по оконтуриванию сердца и коронарных артерий [14]. Все этапы предлучевой подготовки проводились одной и той же командой, включавшей врача-топометриста и радиотерапевта.

Дозо-объемные гистограммы были сгенерированы для всех оконтуренных структур во всех планах для каждой пациентки. Для LAD и сердца определяли среднюю (D_{mean}) и максимальную (D_{max}) дозы облучения, а также долю от объемов (в %), получивших дозы $\geq 8,33$ Гр ($V_{8,33}$), 12,5 Гр ($V_{12,5}$), 16,67 Гр ($V_{16,67}$), 20,83 Гр ($V_{20,83}$) и 25 Гр (V_{25}), пересчитанных для режима среднего фракционирования при α/β сердца, равном 3.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 12. Для сравнения дозо-объемных параметров использовали описательную статистику и дисперсионный анализ, направленный на поиск зависимостей в экспериментальных данных путем исследования значимости различий в средних значениях, позволяющий сравнивать средние значения 3 и более групп (ANOVA). Для всех тестов статистически значимым принимали уровень $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении D_{mean} сердца наилучшие (наименьшие) результаты достигнуты в группе СЗД,

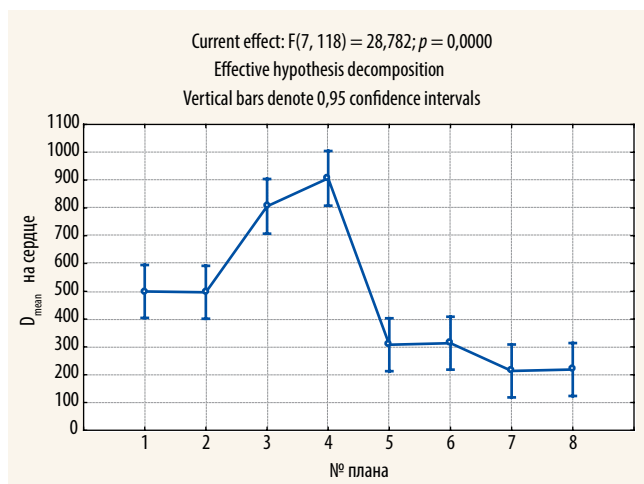


Рис. 3. Сравнение D_{mean} на сердце в группах исследования

наихудшие — в позиции ЖСД (рис. 3, табл. 1). В случае, когда в зону облучения входили только молочная железа и аксиллярные ЛУ, наилучшие значения D_{mean} сердца зафиксированы в положении СЗД, а наихудшие — в положении ЖСД ($p = 0,000$) (рис. 4, см. табл. 1). При включении в зону облучения над- и подключичных ЛУ (сравнивали методики ССД и СЗД), наименьшие значения D_{mean} сердца были получены в положении СЗД ($p = 0,004$) (рис. 5, см. табл. 1). Облучение над- и подключичных ЛУ в положении на животе технически не представляется возможным.

Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке V_{25} сердца. Наибольшие значения получены

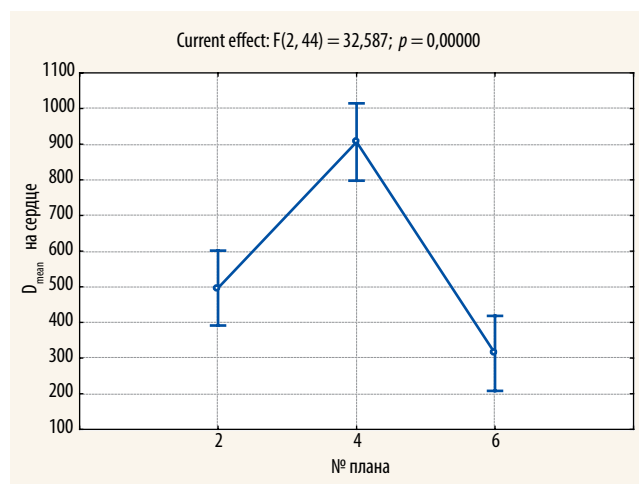


Рис. 4. Сравнение D_{mean} на сердце без облучения над- и подключичных лимфатических узлов

в положении ЖСД, наименьшие — в положении СЗД вне зависимости от облучения над- и подключичных ЛУ. Различия были статистически значимы (рис. 6, 7, табл. 2).

Схожие результаты получены для D_{mean} LAD — достоверно более низкие дозы на LAD приходятся в положении СЗД по сравнению с ССД и ЖСД в случае, если не облучаются над- и подключичные ЛУ ($p = 0,00088$) (табл. 3, 4). При облучении над- и подключичных ЛУ также было отмечено преимущество методики СЗД над ССД ($p = 0,03260$) (табл. 3, 5).

Сравнение всех выбранных нами показателей продемонстрировало наличие следующих закономерностей:

Таблица 1. Сравнение D_{mean} на сердце при различных вариантах облучения

Группа	n	Средняя доза, сГр	Медиана дозы, сГр	Минимальная доза, сГр	Максимальная доза, сГр	Std. Dev.	St.
Все серии	160	464,0810	421,5000	82,0000	1395,7000	307,2316	27,37036
План 1	20	499,5188	480,0000	219,2000	806,2000	158,2998	39,57496
План 2	20	496,6250	476,9500	200,8000	821,7000	164,4488	41,11219
План 3	20	805,6467	778,2000	417,3000	1316,5000	272,9936	70,48665
План 4	20	906,3067	857,4000	511,3000	1395,7000	274,6529	70,91508
План 5	20	307,7375	256,5500	100,2000	759,6000	188,8379	47,20948
План 6	20	313,2750	270,4500	110,7000	701,3000	173,7606	43,44015
План 7	20	213,6625	153,0500	82,0000	532,3000	133,1039	33,27597
План 8	20	218,8625	167,0000	87,6000	486,9000	122,0552	30,51380

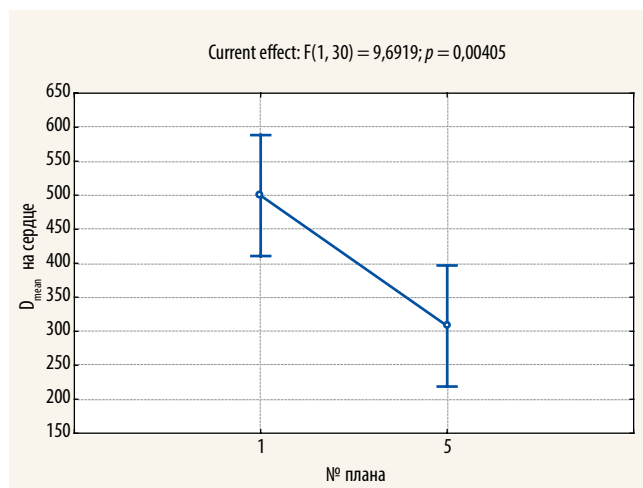


Рис. 5. Сравнение D_{mean} на сердце при включении в зону облучения над- и подключичных лимфатических узлов

Таблица 2. Уровни $V_{8,33}$, $V_{12,5}$, $V_{16,67}$, $V_{20,83}$, V_{25} сердца при облучении в разных положениях тела

Группа	$V_{8,33}$	$V_{12,5}$	$V_{16,67}$	$V_{20,83}$	V_{25}
Все серии	13,25063	10,701470	9,2115870	7,808254	6,669151
План 1	12,67687	10,887500	9,7150000	8,773750	7,917063
План 2	17,08000	12,771880	11,491250	10,454370	9,495625
План 3	25,93067	21,606000	18,380000	15,098000	12,822670
План 4	27,63667	22,260670	18,912000	15,330000	12,698670
План 5	6,93500	5,557188	4,740625	4,082500	3,496250
План 6	9,32000	7,726250	6,591250	5,490000	4,256875
План 7	4,06375	3,110625	2,526250	2,083750	1,715000
План 8	4,05375	3,095625	2,515625	2,079375	1,712500

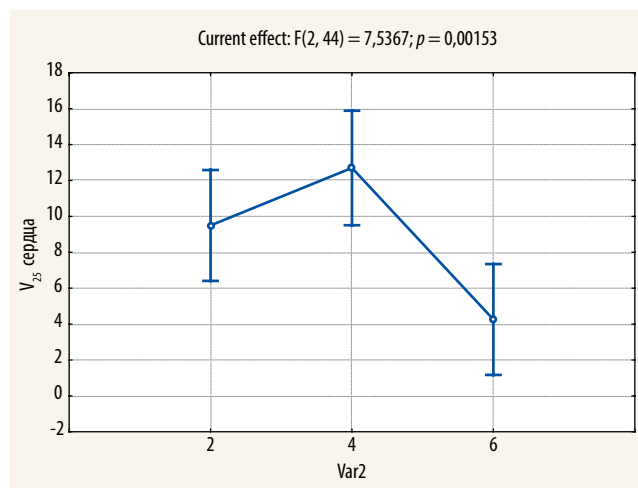


Рис. 6. Сравнение V_{25} сердца при включении в зону облучения над- и подключичных лимфатических узлов

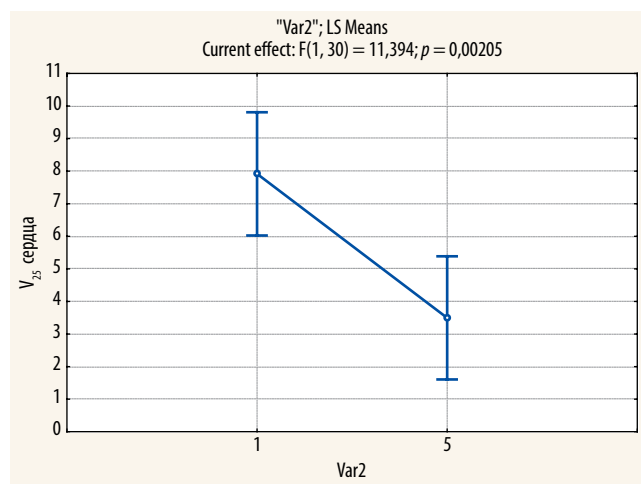


Рис. 7. Сравнение V_{25} сердца без облучения над- и подключичных лимфатических узлов

Таблица 3. Сравнение D_{mean} на левую переднюю нисходящую коронарную артерию при различных вариантах облучения

Группа	n	Средняя доза, сГр	Медиана дозы, сГр	Минимальная доза, сГр	Максимальная доза, сГр	Std. Dev.	St.
Все серии	160	1669,563	1852,400	212,000	3671,200	883,9735	78,75062
План 1	20	1989,331	2131,700	737,500	2826,700	626,1240	156,53100
План 2	20	1955,694	2076,250	735,300	2817,800	615,4277	153,85690
План 3	20	2309,400	2334,400	1170,000	3172,600	576,6749	148,89680
План 4	20	2418,633	2394,200	1305,300	3244,600	595,7888	153,83200
План 5	20	1388,456	1306,750	314,200	3671,200	870,9292	217,73230
План 6	20	1380,856	1291,500	335,700	3655,700	855,0114	213,75290
План 7	20	988,875	743,400	212,000	3271,700	804,1131	201,02830
План 8	20	1012,069	749,350	216,000	3359,400	817,1166	204,27920

Таблица 4. Сравнение дозиметрических показателей при облучении в различных позициях без включения над- и подключичных лимфатических узлов

Показатель	Позиция			p
	на спине на свободном дыхании	на животе на свободном дыхании	на спине с управляемой задержкой дыхания	
D _{mean} сердца, Гр	496,6250	906,3067	313,2750	0,00000
D _{mean} левой передней нисходящей коронарной артерии, Гр	1955,694	2418,633	1380,856	0,00088
V ₂₅ сердца, %	9,495625	12,82267	4,256875	0,00153

Таблица 5. Сравнение дозиметрических показателей при облучении в различных позициях при включении над- и подключичных лимфатических узлов

Показатель	Позиция		p
	на спине на свободном дыхании	на спине с управляемой задержкой дыхания	
D _{mean} сердца, Гр	499,5188	307,7375	0,00405
D _{mean} левой передней нисходящей коронарной артерии, Гр	1989,331	1388,456	0,03260
V ₂₅ сердца, %	7,917063	3,496250	0,00205

1) при включении в зону облучения только молочной железы и аксиллярных ЛУ позиция СЗД является оптимальной с точки зрения снижения лучевой нагрузки на сердце и LAD;

2) методика ЖСД оказалась наихудшей по всем параметрам.

Все результаты были статистически значимыми (см. табл. 4).

Анализ значений D_{mean} LAD, D_{mean} сердца и V₂₅ сердца при использовании методик ССД и СЗД с включением в зону облучения над- и подключичных ЛУ также выявил преимущество СЗД по всем показателям (см. табл. 5).

Обсуждение

Низкие дозы на органы риска и адекватное покрытие мишени — необходимые условия для снижения токсичности ЛТ у больных РМЖ, продолжительность жизни которых увеличивается благодаря новым комбинированным методам лечения.

В нашем исследовании установлены наименьшие дозы на сердце и LAD в положении лежа на спине с применением активного управления дыханием по сравнению с позициями на спине и на животе на свободном дыхании. Эти результаты сопоставимы с данными других исследований [11, 13, 15–22]. Как было продемонстрировано J.P. Chino и соавт., наибольшие дозы на сердце в положении на животе объясняются смещением сердца кпереди в среднем на 19 мм [23].

Это первое в России исследование, сравнивающее между собой дозиметрические показатели дозо-объемного распределения на органы риска 3 методик. В отличие от опубликованных работ иностранных авторов, мы также сравнили позиции ССД и СЗД в тех случаях, когда в зону облучения дополнительно включались над- и подключичные ЛУ.

Главное преимущество методики активного управления дыханием при проведении ЛТ в положении на спине — снижение дозы на сердце и LAD. С использованием этой методики возможно проведение ЛТ дополнительно на область регионарных ЛУ [24], что и подтвердилось в нашем исследовании. Недостатком методики проведения ЛТ с активным управлением дыханием является необходимость предварительного обучения и тренинга пациентов, которые должны быть в хорошей физической форме и способны реализовывать грудной, а не брюшной тип дыхания. Использование управления дыханием удлиняет время процедуры ЛТ из-за сокращения рабочего цикла [18, 25, 26]. При сравнении этих методик для принятия решения следует учитывать не только дозы на органы риска, но и техническую воспроизводимость.

По нашему мнению, дальнейшее снижение лучевой нагрузки на органы риска может быть достигнуто путем улучшения контроля за мишенью (за счет исключения смещения грудной стенки во время дыхательного цикла) и соответственно уменьшения прибавки на PTV.

Все лечебные методики имеют свои преимущества и недостатки. Мы рекомендуем в каждом конкретном случае принимать индивидуальное решение при подготовке плана ЛТ.

Выводы

Снижение дозы на органы риска может быть достигнуто путем реализации ЛТ в положении СЗД. Это наилучшая из исследуемых методик для снижения дозы на сердце и LAD.

Методика проведения ЛТ в положении на животе не оправдала наших ожиданий в отношении снижения лучевой нагрузки на сердце, а наоборот, имела наихудшие результаты по показателям дозо-объемного распределения на исследуемые органы риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233–41. DOI: 10.1056/NEJMoa022152. PMID: 12393820.
2. Clarke M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7. PMID: 16360786.
3. Taylor C.W., Povall J.M., McGale P. et al. Cardiac dose from tangential breast cancer radiotherapy in the year 2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(2):501–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.12.058. PMID: 18374500.
4. Schubert L.K., Gondi V., Sengbusch E. et al. Dosimetric comparison of left-sided whole breast irradiation with 3DCRT, forward-planned IMRT, inverse-planned IMRT, helical tomotherapy, and topotherapy. *Radiother Oncol* 2011;100(2):241–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.01.004. PMID: 21316783.
5. Yin Y., Chen J., Sun T. et al. Dosimetric research on intensity-modulated arc radiotherapy planning for left breast cancer after breast-preservation surgery. *Med Dosim* 2012;37(3):287–92. DOI: 10.1016/j.meddos.2011.11.001. PMID: 22284640.
6. Muren L.P., Maurstad G., Hafslund R. et al. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol* 2002;62(2):173–83. PMID: 11937244.
7. Ares C., Khan S., Macartain A.M. et al. Postoperative proton radiotherapy for localized and locoregional breast cancer: potential for clinically relevant improvements? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3):685–97. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.062. PMID: 19615828.
8. Hayden A.J., Rains M., Tiver K. Deep inspiration breath hold technique reduces heart dose from radiotherapy for left-sided breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012;56(4):464–72. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2012.02405.x. PMID: 2288365.
9. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New Engl J Med* 2013;368(11):987–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825. PMID: 23484825.
10. Korreman S.S., Pedersen A.N., Aarup L.R. et al. Reduction of cardiac and pulmonary complication probabilities after breathing adapted radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1375–80. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.046. PMID: 16750314.
11. Kirby A.M., Evans P.M., Donovan E.M. et al. Prone versus supine positioning for whole and partial breast radiotherapy: a comparison of non-target tissue dosimetry. *Radiother Oncol* 2010;96(2):178–84. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.05.014. PMID: 20561695.
12. Lymberis S.C., deWyngaert J.K., Parhar P. et al. Prospective assessment of optimal individual position (prone versus supine) for breast radiotherapy: volumetric and dosimetric correlations in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(4):902–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.040. PMID: 22494590.
13. Buijsen J., Jager J.J., Bovendeerd J. et al. Prone breast irradiation for pendulous breasts. *Radiother Oncol* 2007;82(3):337–40. PMID: 16978722.
14. Feng M., Moran J.M., Koelling T. et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):10–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.058. PMID: 20421148.
15. Formenti S.C., DeWyngaert J.K., Jozsef G., Goldberg J.D. Prone vs supine positioning for breast cancer radiotherapy. *JAMA* 2012;308(9):861–3. DOI: 10.1001/2012.jama.10759. PMID: 22948692.
16. Griem K.L., Fetherston P., Kuznetsova M. et al. Three-dimensional photon dosimetry: a comparison of treatment of the intact breast in the supine and prone position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):891–9. PMID: 14529796.
17. Kirby A.M., Evans P.M., Helyer S.J. et al. A randomised trial of supine versus prone breast radiotherapy (SuPr study): comparing set-up errors and respiratory motion. *Radiother Oncol* 2011;100(2):221–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.11.005. PMID: 21159397.
18. Korreman S.S., Pedersen A.N., Notttrup T.J. et al. Breathing adapted radiotherapy for breast cancer: comparison of free breathing gating with the breath-hold technique. *Radiother Oncol* 2005;76(3):311–8. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.07.009. PMID: 16153728.
19. Mason N., Macfarlane D., Guidi R. et al. A prone technique for treatment of the breast, supraclavicular and axillary nodes. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012;56(3):362–7. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2012.02389.x. PMID: 22697337.
20. Pedersen A.N., Korreman S., Nyström H., Specht L. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72(1):53–60. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.03.012. PMID: 15236874.
21. Stegman L.D., Beal K.P., Hunt M.A. et al. Long-term clinical outcomes of whole-breast irradiation delivered in the prone position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(1):73–81. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.054. PMID: 17337131.
22. Verhoeven K., Sweldens C., Petillion S. et al. Breathing adapted radiation therapy in comparison with prone position to reduce the doses to the heart, left anterior descending coronary artery, and contralateral breast in whole breast radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(2):123–9. DOI: 10.1016/j.prro.2013.07.005. PMID: 24890353.
23. Chino J.P., Marks L.B. Prone positioning causes the heart to be displaced anteriorly within the thorax: implications for breast cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(3):916–20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.001. PMID: 18262103.
24. Remouchamps V.M., Vicini F.A., Sharpe M.B. et al. Significant reductions in heart and lung doses using deep inspiration breath hold with active breathing control and intensity-modulated radiation therapy for patients treated with locoregional breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):392–406. PMID: 12527053.
25. Latty D., Stuart K.E., Wang W., Ahern V. Review of deep inspiration breath-hold techniques for the treatment of breast cancer. *J Med Radiat Sci* 2015;62(1):74–81. DOI: 10.1002/jmrs.96. PMID: 26229670.
26. Vikström J., Hjelstuen M.H., Mjaaland I., Dybvik K.I. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage. *Acta Oncol* 2011;50(1):42–50. DOI: 10.3109/0284186X.2010.512923. PMID: 20843181.

Гипофракционированный ускоренный режим лучевой терапии у больных после органосохраняющих операций по поводу I–IIA стадий рака молочной железы

И.А. Гладиллина¹, Л.Я. Клеппер², Ю.В. Ефимкина¹, И.В. Высоцкая³, А.В. Петровский¹,
О.В. Козлов¹, М.В. Черных¹, Е.Ю. Ворончихина³, Е.С. Макаров¹, А.В. Иванова¹

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУН «Центральный экономико-математический институт РАН»; Россия, 117418, Москва, Нахимовский проспект, 47;

³ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Ирина Анатольевна Гладиллина 0152@mail.ru

Цель исследования — оценить результаты гипофракционированной ускоренной лучевой терапии и провести сравнительный анализ со стандартной радиотерапией у больных раком молочной железы (РМЖ) I–IIA стадий после органосохраняющих операций.

Материалы и методы. Больным РМЖ I–IIA стадий ($n = 203$) после органосохраняющих операций проводили лучевую терапию в стандартном (контрольная группа, $n = 91$, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр 5 раз в неделю, 25 фракций, суммарная очаговая доза (СОД) 50 Гр в течение 5 нед) и ускоренном (тестируемая группа, $n = 112$, РОД 3 Гр 5 раз в неделю, 13 фракций, СОД 39 Гр в течение 2,3 нед) режимах гипофракционирования.

Результаты. Локальные рецидивы не выявлены ни у одной пациентки после гипофракционированного режима лучевой терапии, а после стандартного режима они диагностированы у 3,3 % больных. Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости не имели статистически значимых различий между группами. При дальнейшем наблюдении была отмечена статистически значимая разница в показателях 6-летней общей выживаемости у больных тестируемой и контрольной групп: 99,1 и 70,4 % соответственно ($p \leq 0,046$). Показатели 6-летней безрецидивной выживаемости у больных, получивших лучевую терапию в гипофракционированном ускоренном режиме, были также достоверно выше по сравнению со стандартным курсом радиотерапии: 97,9 и 71,3 % соответственно ($p \leq 0,043$). Частота постлучевых повреждений нормальных тканей при применении гипофракционированного режима лучевой терапии была достоверно ниже (15,2 %) по сравнению со стандартным (27,5 %). Хорошие и отличные косметические результаты лечения получены у большинства (95,1 %) больных и не отличались по частоте при разных режимах радиотерапии.

Выводы. Лучевая терапия в режиме ускоренного гипофракционирования показала высокую эффективность и благоприятный токсический профиль у больных РМЖ I–IIA стадий.

Ключевые слова: рак молочной железы, лучевая терапия, органосохраняющие операции, локальные рецидивы

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-17-22

An accelerated hypofractionated radiotherapy regimen in patients after organ-sparing surgery for stages I–IIA breast cancer

I.A. Gladilina¹, L.Ya. Klepper², Yu.V. Efimkina¹, I.V. Vysotskaya³, A.V. Petrovskiy¹, O.V. Kozlov¹,
M.V. Chernykh¹, E.Yu. Voronchikhina³, E.S. Makarov¹, A.V. Ivanova¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Central Economics and Mathematics Institute, Russian Academy of Sciences; 47 Nakhimovskiy Prospect, Moscow, 117418, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

2 Build. 4, Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Objective: to assess the results of accelerated hypofractionated radiotherapy and to comparatively analyze it with the standard radiotherapy in patients with stages I–IIA breast cancer (BC) after organ-sparing surgery.

Materials and methods. A total of 203 patients with stages I–IIA BC underwent radiotherapy after organ-sparing surgery. A control group of 91 patients received the standard radiotherapy (the single focal dose (SFD) was 2 Gy 5 times a week, 25 fractions; the total focal dose (TFD) was 50 Gy for 5 weeks). A study group of 112 patients had accelerated hypofractionated radiotherapy (SFD 3 Gy 5 times a week, 13 fractions; TFD 39 Gy for 2.3 weeks).

Results. Local recurrences were not detected in any patient after the hypofractionated radiotherapy regimen and were diagnosed in 3.3 % of the patients after the standard regimen. There were no statistically significant differences between the groups in 5-year overall and relapse-free survival rates. Further observation revealed a statistically significant difference in 6-year overall survival rates in the study and control groups: 99.1 and 70.4 %, respectively ($p \leq 0.046$). The 6-year relapse-free survival rates in patients who had received the accelerated hypo-

fractionated radiotherapy regimen were also significantly higher than in those who had the standard radiotherapy regimen: 97.9 and 71.3 %, respectively ($p \leq 0.043$). The rate of post-radiation normal tissue damages after the hypofractionated radiotherapy regimen was significantly lower (15.2 %) than that after the standard regimen (27.5 %). Good and excellent cosmetic results of treatment were achieved in most (95.1 %) patients and did not differ in their frequency after different radiotherapy regimens.

Conclusion. *The accelerated hypofractionated radiotherapy regimen showed a high efficiency and a favorable toxicity profile in patients with stages I–IIA BC.*

Key words: *breast cancer, radiotherapy, organ-sparing surgery, local recurrences*

Введение

В конце 1990-х годов на основе проведенных радиобиологических исследований обозначилось новое перспективное направление в лучевой терапии (ЛТ) рака молочной железы (РМЖ) — гипофракционированная ускоренная радиотерапия: облучение в больших суточных дозах за более короткий период времени. Стандартный режим ЛТ был основан на предположении, что для нормальных органов и тканей отношение α/β близко к 3 Гр, а для опухолевой ткани это отношение находится в пределах 10 Гр и близко к рано реагирующим тканям [1, 2]. Вместе с тем имеются исключения из этого правила. Это относится к меланоме, некоторым саркомам, раку предстательной железы и РМЖ. Стало известно, что опухоли молочной железы характеризуются низким значением α/β , близким к 3 Гр. Низкое значение α/β означает, что эти опухоли более чувствительны к большим дозам за фракцию, что эффективнее стандартной ЛТ [3, 4]. Помимо эффективности ускоренные гипофракционированные режимы ЛТ имеют преимущества для системы здравоохранения: уменьшаются сроки пребывания больных в стационаре, увеличивается оборот койки, сокращается срок временной нетрудоспособности, уменьшается нагрузка на радиологическую аппаратуру, способствуя более эффективному ее использованию, увеличиваются пропускная способность аппаратов и число пациенток, нуждающихся в радиотерапии. Этот подход к лечению является важным выбором для женщин, которые получают ЛТ в амбулаторных условиях, имеют сложности в ежедневном получении процедур.

Первое исследование (START pilot) по гипофракционированной ЛТ было предпринято в 1986 г. В исследовании вошли женщины с инвазивным РМЖ стадий pT1–3aN0–1M0. Срок наблюдения за больными составил 10 лет. Были доказаны эффективность и безопасность тестируемых гипофракционированных режимов с применением разовой очаговой дозы (РОД) 3 и 3,3 Гр за 13 фракций в течение 5 нед. Основываясь на полученных результатах пилотного исследования, Британская группа по стандартизации ЛТ РМЖ провела 2 рандомизированных исследования (START A, 1998–2002 гг.; START B, 1999–2001 гг.) с участием 4451 пациентки с инвазивным РМЖ стадий pT1–3aN0–1M0. В исследовании START A применяли 2 гипофракционированных

режима: РОД 3 Гр/13 фракций/5 нед/суммарная очаговая доза (СОД) 39,0 Гр и РОД 3,2 Гр/13 фракций/5 нед/СОД 41,6 Гр. В исследовании START B был использован режим ускоренного гипофракционирования: 2,66 Гр/15 фракций/3 нед/СОД 40,0 Гр. Разницы между частотой локальных и регионарных рецидивов у больных в зависимости от режима ЛТ выявлено не было. Поздние лучевые повреждения нормальных тканей при применении ЛТ РОД 2,66 (26,2 %) и 3 Гр (30 %) возникали статистически достоверно реже, чем при стандартной ЛТ (31,2 и 34,2 % в исследованиях START B и START A) и не приводили к повышению риска кардиологических и легочных побочных эффектов. Применение гипофракционированного ускоренного режима — РОД 2,66 Гр, СОД 40 Гр — привело к увеличению безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартной ЛТ [5–13]. В целом исследования показали эффективность гипофракционированных и ускоренных режимов. Однако из-за большого разброса индивидуальных клинических параметров пациенток в этих исследованиях подгрупповой анализ не выявил влияния прогностических факторов на выбор лечения.

Параллельно с зарубежными исследованиями нами начато исследование гипофракционированного режима радиотерапии. Нам важно было выбрать оптимальные значения параметров: дозы за фракцию, продолжительности облучения и общей дозы для получения максимального эффекта от радиотерапии.

В отличие от рандомизированных исследований, мы применили гипофракционированную ЛТ в достаточно однородной по стадии группе пациентов, перенесших органосохраняющие операции с исследованием не только аксиллярных, но и внутригрудных лимфатических узлов для точного стадирования заболевания.

Мы применили план ЛТ в виде ускоренного режима гипофракционирования РОД 3 Гр, СОД 39 Гр в течение 2,3 нед, в отличие от гипофракционированных режимов ЛТ, в которых длительность лечения составляла 5 нед.

В настоящее время в крупных радиологических центрах продолжается поиск оптимальных параметров облучения молочной железы. Будущие исследования помогут разработать индивидуальный подход к параметрам облучения, основанный на клинических,

Таблица 1. Характеристика больных

Параметр	Режим лучевой терапии		Всего (n = 203)
	стандартный (n = 91)	гипофракционированный (n = 112)	
Возраст, лет:			
до 35	6 (6,5 %)	4 (3,6 %)	10 (4,9 %)
36–40	5 (5,5 %)	4 (3,6 %)	9 (4,4 %)
41–50	33 (36,3 %)	17 (15,2 %)	50 (24,6 %)
51–60	22 (24,2 %)	44 (39,3 %)	66 (32,5 %)
старше 60	25 (27,5 %)	43 (38,4 %)	68 (33,6 %)
Молочная железа:			
правая	47 (51,6 %)	53 (47,3 %)	100 (49,3 %)
левая	44 (48,4 %)	59 (52,7 %)	103 (50,7 %)
Локализация опухоли:			
верхне-наружный квадрант	57 (62,7 %)	63 (56,3 %)	120 (59,1 %)
нижне-наружный квадрант	11 (12,2 %)	12 (10,7 %)	23 (11,3 %)
верхне-внутренний квадрант	13 (14,2 %)	23 (20,5 %)	62 (17,8 %)
нижне-внутренний квадрант	8 (8,8 %)	6 (5,4 %)	14 (6,9 %)
центральная часть	2 (2,1 %)	8 (7,1 %)	10 (4,9 %)
Размер опухоли, см:			
≤ 3	87 (95,6 %)	107 (95,5 %)	194 (95,6 %)
> 3	4 (4,4 %)	5 (4,5 %)	9 (4,4 %)
pT:			
T1	64 (70,3 %)	70 (62,5 %)	134 (66,0 %)
T2	27 (29,7 %)	42 (37,5 %)	69 (34,0 %)
Стадия:			
I	52 (57,1 %)	49 (43,8 %)	101 (49,7 %)
IIA	39 (42,9 %)	63 (56,2 %)	102 (50,3 %)
Гистологическая форма рака:			
инфильтративный неспецифический	52 (57,1 %)	71 (63,4 %)	123 (60,6 %)
инфильтративный дольковый	25 (27,5 %)	30 (26,8 %)	55 (27,1 %)
другие	14 (15,4 %)	11 (9,8 %)	25 (12,3 %)
pN:			
N0	79 (86,8 %)	91 (81,3 %)	176 (86,7 %)
N1	12 (13,2 %)	21 (18,8 %)	33 (16,3 %)

морфологических, биологических, молекулярно-генетических факторах прогноза. Только тогда, когда все факторы, характеризующие чувствительность к ЛТ и химиотерапии, будут определены, можно выявить эффективный персонализированный подход к лечению больных РМЖ.

Материалы и методы

С 2000 по 2009 г. в отделении радиохирургии РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведена послеоперационная ЛТ 203 больным РМЖ I–IIA стадий. Всем пациенткам выполнена квадрантэктомия с аксиллярной и видеоторакоскопической парастернальной лимфаденэктомией. Более половины больных (62,8 %) получили системную гормональную и адьювантную химиотерапию по схемам FAC (37,9 %) и CMF (24,9 %). Облучение молочной железы после органосохраняющих операций проводилось с латерального и медиального тангенциальных полей фотонным пучком энергией

6–18 МэВ. В зависимости от режима ЛТ больные были распределены на 2 группы: 1-я (контрольная, n = 91) – стандартный режим ЛТ (РОД 2 Гр 5 раз в неделю, 25 фракций, СОД 50 Гр в течение 5 нед); 2-я (тестируемая, n = 112) – ЛТ в гипофракционированном ускоренном режиме (РОД 3 Гр 5 раз в неделю, 13 фракций, СОД 39 Гр в течение 2,3 нед).

Характеристика пациенток представлена в табл. 1. Возраст больных колебался от 24 до 79 лет. Большая часть пациенток (184 (90,6 %)) были старше 40 лет. Чаще опухоль локализовалась в верхне-наружном квадранте молочной железы (у 120 (59,1 %) больных). У большинства (у 134 (66,0 %)) пациенток опухоли соответствовали стадии T1. Метастазы в аксиллярных лимфатических узлах были выявлены только у 33 (16,3 %) больных. В исследуемых группах преобладающей гистологической формой был инфильтративный рак неспецифического строения (у 123 (60,6 %) пациенток), второй по частоте – инфильтративный

дольковый рак (у 55 (27,1 %) пациенток). Редкие формы опухоли, такие как медуллярный, слизистый, тубулярный и папиллярный РМЖ, были выявлены у 25 (12,3 %) больных.

Эффективность режимов ЛТ оценивали на основании частоты локальных и регионарных рецидивов, показателей общей и безрецидивной выживаемости, времени до прогрессирования заболевания, частоты и степени выраженности поздних лучевых повреждений нормальных тканей, критических органов и косметического эффекта лечения.

Статистический анализ данных был проведен в лаборатории медицинской кибернетики РОНЦ им. Н.Н. Блохина с помощью комплекса программ медико-биологической статистики «АСТА». Достоверность различий определяли с помощью доверительного коэффициента t (критерий Стьюдента). Различия считали статистически достоверными при $t > 2,0$, т. е. при уровне значимости $p < 0,05$ (95 % точности). Расчет выживаемости проводили по таблицам дожития (life tables), принятым Всемирной организацией здравоохранения. Достоверность различий в группах определяли по критерию χ^2 и критерию Стьюдента. Информативность признаков рассчитывали по формуле Шеннона для качественных и количественных признаков в выборках с малым числом наблюдений.

Результаты

У больных с гипофракционированным режимом ЛТ не выявлено ни одного локального рецидива заболевания, в то время как после стандартной ЛТ частота рецидивов составила 3,3 % (3 случая). Рецидивы отмечались в сроки от 48 до 60 мес, в среднем через 55 мес. Ни у одной пациентки не выявлено регионарных рецидивов. У 1 больной контрольной группы на фоне локального рецидива опухоли диагностированы отдаленные метастазы в легкие и кости. Двум пациенткам по поводу локального рецидива выполнена радикальная мастэктомия с последующей системной терапией. Отдаленные метастазы выявлены у 14 (6,9 %) больных. В 1-й группе частота отдаленного метастазирования составила 8,8 % (8 случаев), во 2-й — 5,4 % (6 случаев). Время до прогрессирования заболевания составило $37,3 \pm 3,4$ мес, медиана — 36 мес (95 % доверительный интервал 1–72). В 1-й группе время до прогрессирования составило 39,9 мес, во 2-й — 30,0 мес. Чаше отдаленные метастазы выявлялись в костной системе (6 (2,9 %) больных), реже — в легких (1 (0,5 %) пациентка). Смешанные метастазы (в легкие, кости, печень и головной мозг) диагностированы в 7 (3,5 %) случаях.

Все больные получили системную терапию (химио- и/или гормональную), 6 пациенткам проведена ЛТ на метастатические очаги костной системы. Из 14 больных с отдаленными метастазами 8 (3,9 %) умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 36

до 72 мес. Шесть (2,9 %) больных (2 из 1-й группы и 4 — из 2-й) с метастазами в кости живы и наблюдаются в состоянии полной клинической ремиссии после проведенной локальной ЛТ на костные метастазы и системной терапии. Ни у одной пациентки не было выявлено метастатического рака или опухоли противоположной молочной железы (табл. 2).

На рис. 1 и 2 представлены кривые общей и безрецидивной выживаемости в зависимости от режимов ЛТ. У больных 1-й и 2-й групп сравнительная оценка 5-летних показателей общей выживаемости (97,8 и 99,09 % соответственно) и безрецидивной выживаемости (94,5 и 97,9 % соответственно) не выявила достоверных различий в зависимости от режима ЛТ. Однако достоверно более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости достигнуты при 6-летнем сроке наблюдения у пациенток, которые получили

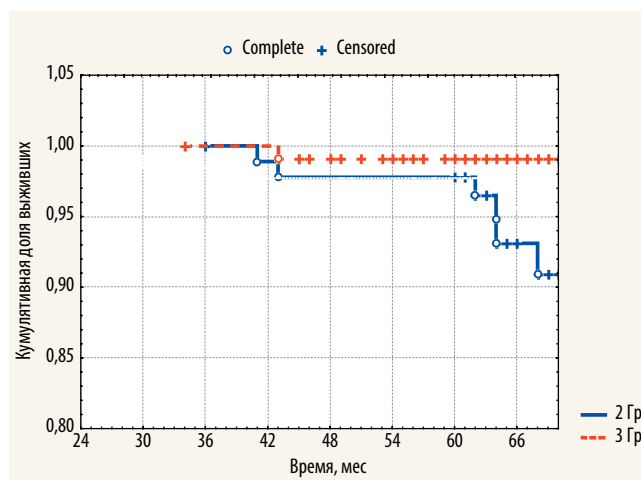


Рис. 1. Общая выживаемость больных в зависимости от режимов лучевой терапии

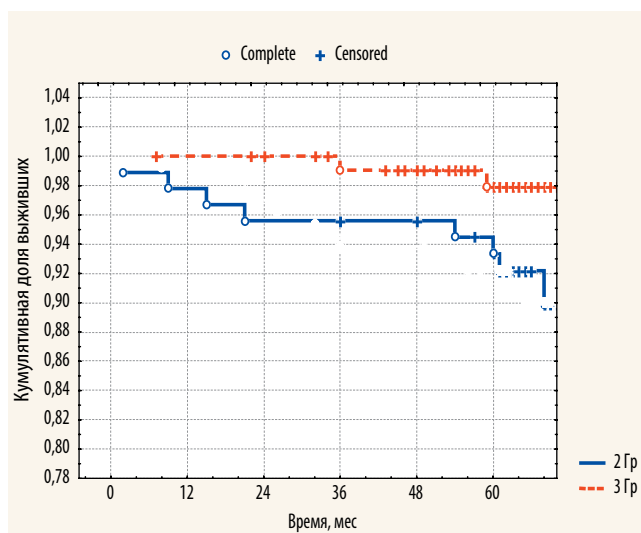


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от режимов лучевой терапии

Таблица 2. Прогрессирование заболевания в зависимости от режима лучевой терапии

Прогрессирование	Режим лучевой терапии		Всего (n = 203)
	стандартный (n = 91)	гипофракционированный (n = 112)	
Локальные рецидивы	3 (3,3 %)	0	3 (1,5 %)
Висцеральные метастазы:			
в кости	8 (8,8 %)	6 (5,4 %)	14 (6,9 %)
в легкие	2 (2,2 %)	4 (3,6 %)	6 (2,9 %)
смешанные	1 (1,1 %)	0	1 (0,5 %)
	5 (5,5 %)	2 (1,8 %)	7 (3,5 %)

Таблица 3. Локализация и частота постлучевых повреждений нормальных тканей в зависимости от режима адъювантной лучевой терапии

Повреждение	Режим лучевой терапии		Всего (n = 203)
	стандартный (n = 91)	гипофракционированный (n = 112)	
Кожа	10 (11,0 %)	15 (13,4 %)	25 (12,3 %)
Подкожная жировая клетчатка	11 (12,1 %)	1 (0,9 %)	12 (5,9 %)
Легкие	4 (4,4 %)	1 (0,9 %)	5 (2,5 %)
Всего	25 (27,5 %)	17 (15,2 %)	42 (20,7 %)

Таблица 4. Косметические результаты лечения в зависимости от режима адъювантной лучевой терапии

Косметический результат	Режим лучевой терапии		Всего (n = 203)
	стандартный (n = 91)	гипофракционированный (n = 112)	
Отличный	49 (53,8 %)	63 (56,3 %)	112 (55,2 %)
Хороший	38 (41,8 %)	43 (38,4 %)	81 (40,0 %)
Удовлетворительный	2 (2,2 %)	2 (1,8 %)	4 (1,9 %)
Плохой	2 (2,2 %)	4 (3,6 %)	6 (2,9 %)

гипофракционированный режим ЛТ (99,09 и 97,90 %), по сравнению со стандартным (70,4 и 71,3 % соответственно).

Поздние постлучевые повреждения нормальных тканей I–II степени выявлены у 42 (20,7 %) больных. Ни у одной пациентки не обнаружены тяжелые постлучевые повреждения нормальных тканей III–IV степени. Подавляющее большинство пациенток с постлучевыми повреждениями были старше 50 лет. Частота постлучевых повреждений нормальных тканей была достоверно ниже при гипофракционированном режиме по сравнению со стандартным ($p = 0,0376$; табл. 3). Лучевой пневмонит I степени был диагностирован у 5 (2,5 %) больных. Статистически значимых различий в частоте лучевых пневмонитов в зависимости от режима ЛТ не выявлено.

Косметические результаты лечения были оценены у всех больных по шкале Joint Center for Radiation

Therapy. Хорошие и отличные косметические результаты лечения получены у большинства (193 (95,1 %)) пациенток и не отличались по частоте при разных режимах радиотерапии (табл. 4).

Заключение

Проведенный анализ результатов лечения больных РМЖ I–IIA стадий показал эффективность и безопасность гипофракционированного режима ЛТ. Наблюдались статистически значимо лучшие результаты лечения при его использовании по сравнению со стандартной ЛТ. Применение гипофракционированного режима ЛТ привело к снижению частоты поздних лучевых повреждений нормальных тканей по сравнению со стандартным. Разработанные в настоящее время гипофракционированные и ускоренные гипофракционированные планы ЛТ ранних стадий РМЖ предоставляют лучевым терапевтам

ограниченное множество эффективных планов облучения, перечисленных в настоящей работе. Однако для их успешного и гибкого применения в ЛТ необходимы математические модели, которые позволят оценивать вероятность излечения опухолевого

заболевания при вариации РОД и СОД. Такая необходимость может возникнуть в процессе планирования ЛТ. Для решения этой важной задачи нами создана математическая модель, которая приведена в работе Л.Я. Клеппер и соавт. [14].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cosset J.M. The come-back of hypofractionation? Cancer Radiother 2005;9(6-7):366-73. DOI: 10.1016/j.canrad.2005.09.013. PMID: 16223595.
2. Agrawal R.K., Alhasso A., Barrett-Lee P.J. et al. First results of the randomized UK FAST Trial of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer (CRUKE/04/015). Radiother Oncol 2011;100(1):93-100. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.026. PMID: 21752481.
3. Fowler J.F. 21 years of biologically effective dose. Br J Radiol 2010;83(991):554-68. DOI: 10.1259/bjr/31372149. PMID: 20603408.
4. Qi X.S., White J., Li X.A. Is α/β for breast cancer really low? Radiother Oncol 2011;100(2):282-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.01.010. PMID: 21367477.
5. Freedman G.M., White J.R., Arthur D.W. et al. Accelerated fractionation with a concurrent boost for early stage breast cancer. Radiat Oncol 2013;106(1):15-20. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.12.001. PMID: 23333014.
6. Harnett A. Fewer fractions of adjuvant external beam radiotherapy for early breast cancer are safe and effective and can now be the standard of care. Why the UK's NICE accepts fewer fractions as the standard of care for adjuvant radiotherapy in early breast cancer. Breast 2010;19(3):159-62. DOI: 10.1016/j.breast.2010.03.029. PMID: 20456956.
7. Hopwood P., Haviland J.S., Sumo G. et al. Comparison of patient-reported breast, arm, and shoulder symptoms and body image after radiotherapy for early breast cancer: 5-year follow-up in the randomized Standardization of Breast Radiotherapy (START) trials. Lancet Oncol 2010;11(3):231-40. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70382-1. PMID: 20138809.
8. Theberge V., Whelan T., Shaitelman S.F., Vicini F.A. Altered fractionation: rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. Semin Radiat Oncol 2011;21(1):55-65. DOI: 10.1016/j.semradonc.2010.08.007. PMID: 21134655.
9. Bentzen S.M., Agrawal R.K., Aird E.G. et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. Lancet Oncol 2008;9(4):331-41. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70077-9. PMID: 18356109.
10. Whelan T., Pignol J.P., Levine M.N. et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med 2010;362(6):513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa0906260. PMID: 20147717.
11. Whelan T.J., Julian J., Wright J. et al. Does lokoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. J Clin Oncol 2000;18(6):1220-9. PMID: 10715291.
12. Yarnold J., Bentzen S.M., Coles C., Haviland J. Hypofractionated whole-breast radiotherapy for women with early breast cancer: myths and realities. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79(1):1-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.035. PMID: 20950960.
13. Yarnold J., Somaiah N., Bliss J.M. Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer: Clinical, dosimetric and radio-genomic issues. Breast 2015;24 Suppl 2:S108-13. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.025. PMID: 26249121.
14. Клеппер Л.Я., Гладиллина И.А., Ушкова В.Л. и др. Применение синтезированной математической модели для описания вероятности излечения ранних стадий рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(2):59-67. [Klepper L.Ya., Gladilina I.A., Ushkova V.L. et al. Use of a synthesized mathematical model to describe the probability of curing early-stage breast cancer. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2015;11(2):59-67. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-2-59-67.

Разработка алгоритма для сохранения проекционного лоскута кожи над опухолью при планировании подкожной мастэктомии из эстетически приемлемой зоны у пациенток с раком молочной железы узловой формы

А.Р. Хамитов¹, А.Х. Исмагилов¹, А.Г. Сабиров², Н.В. Балатенко², Д.О. Загвозкина², М.В. Галеев², И.А. Киясов³

¹ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;

Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11;

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан»;

Россия, 420029, Казань, Сибирский тракт, 29;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Айрат Рустэмович Хамитов khamitovayrat@gmail.com

В статье рассматривается определение показаний для сохранения проекционного кожного лоскута над опухолью для возможности смещения операционного доступа в эстетически приемлемые зоны у пациенток с первичным раком молочной железы узловой формы. Проанализированы данные обследований 203 пациенток (T1–2N0–3M0). По результатам исследования установлено, что факторами риска, влияющими на поражение проекционного кожного лоскута, являются наличие у пациентки симптома площадки, а также топографо-анатомические показатели: опухоль размером < 3 см, расположенная на глубине $< 0,46 \pm 0,2$ см, опухоль размером ≥ 3 см, расположенная на глубине $< 1,66$ см. На основании полученных данных составлен алгоритм действий практикующего врача-онколога для проведения одномоментной реконструкции молочной железы из эстетически приемлемой зоны.

Ключевые слова: рак молочной железы, проекционный лоскут кожи, симптом площадки, передний листок поверхностной фасции, топографо-анатомические показатели

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-3-23-29

Elaboration of an algorithm for preserving a projective skin flap above the tumor when planning subcutaneous mastectomy from an aesthetically acceptable area in patients with breast nodule cancer

A.R. Khamitov¹, A.Kh. Ismagilov¹, A.G. Sabirov², N.V. Balatenko², D.O. Zagvozkina², M.V. Galeev², I.A. Kiyasov³

¹Kazan' State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan', 420012, Russia;

²Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirskiy Road, Kazan', 420029, Russia;

³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan', 420012, Russia

Indications for the conservation of the skin flap over the tumor for potential offset of the operational access in aesthetically acceptable zone in patients with primary nodular breast cancer are discussed in the article. The survey results of 203 patients (T1–2N0–3M0) are analyzed. The study revealed that the risk factors affecting the skin flap involvement are the presence of the skin flattening as well as topographic and anatomical characteristics: tumor < 3 cm, located at a depth of $< 0.46 \pm 0.2$ cm, tumor ≥ 3 cm located at a depth of < 1.66 cm. Based on the data the algorithm for immediate breast reconstruction from aesthetically acceptable zone for surgical oncologist is compiled.

Key words: breast cancer, skin flap, skin flattening, the front layer of the superficial fascia, topographic anatomical figures

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место как в структуре заболеваемости, так и в структуре смертности от онкологической патологии в женской популяции России [1].

Несмотря на прогресс в лечении РМЖ с помощью комбинированного подхода на фоне стремительно развивающихся направлений химиолучевой и таргетной терапии [2], хирургический этап является неотъемлемой

составляющей лечения заболевания [3]. С учетом выявления РМЖ у женщин все более молодого возраста классическая радикальная мастэктомия отходит на второй план. В свою очередь, различные виды радикальных резекций молочной железы и онкопластические операции ввиду страха появления местных рецидивов и нежелания проведения дополнительного этапа лечения в виде лучевой терапии являются операцией выбора у узкого круга пациенток [4, 5], уступая реконструктивным операциям.

В настоящее время, имея возможность выполнять кожно-сосисберегающие мастэктомии [6], впервые описанные и осуществленные в 1991 г. В.А. Toth и Р. Lappert [7], и используя различные типы разрезов, предложенные G.W. Carlson и соавт. [8], хирурги-онкологи добились высоких результатов в реконструкции формы, объемов и контуров молочной железы. Более того, после публикации В. Gerber и соавт. [9] было издано множество работ, определяющих показания для сохранения сосково-ареолярного комплекса (САК) [10–13], как неотъемлемого эстетического компонента [14]. В результате единственным визуальным свидетельством проведенного вмешательства является наличие послеоперационного рубца. При этом большинство рекомендуемых типов разрезов как при кожно-сосисберегающих мастэктомиях по Carlson, так и при САК-сберегающих мастэктомиях связаны с локализацией злокачественного новообразования, поскольку доступ проводится из области иссечения кожи над опухолью. Таким образом, локализация образования диктует хирургу тип разреза, который ему придется выполнять в каждом конкретном случае.

Для того чтобы сместить доступ и, как следствие этого, послеоперационные рубцы в эстетически приемлемые зоны, как это делается при аугментационной маммопластике, следует установить онкологически безопасные условия сохранения кожи над опухолью, тем самым максимально скрыв следы проведенной операции.

Цель исследования — разработать объективные критерии для проекционного сохранения кожи при реконструктивных операциях у пациенток с РМЖ узловой формы.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследований 203 пациенток с РМЖ узловой формы (T1–2N0–3M0). Всем больным было проведено ультразвуковое

исследование (УЗИ) молочных желез для определения размера опухоли и расстояния от ее верхнего края до кожи. Для обеспечения однородности исследуемых групп всем пациенткам измерение глубины расположения опухоли выполняли с минимальным давлением датчика на проекционный лоскут кожи. Такой способ исследования принципиально необходим для адекватного измерения показателя (рис. 1).

На удаленном макропрепарате проводили аналогичные исследования с дополнительным измерением расстояния от верхнего края опухоли до переднего листка поверхностной фасции (ПЛПФ) молочной железы, а также взятием резекционной линии на этом уровне (рис. 2). Резекционная линия на этом уровне объясняется тем, что ПЛПФ является естественной границей между тканью молочной железы, которую необходимо удалить при выполнении радикальной мастэктомии, и подкожно-жировой клетчаткой, которую желательно сохранить для адекватной перфузии кожи и профилактики ишемических осложнений. Таким образом, наличие опухолевых клеток в ней будет предполагать распространение процесса за ее пределы, что будет свидетельствовать о необходимости иссечения тканей над ней. При этом следует принять во внимание, что любое локальное истончение подкожно-жирового слоя — это риск ишемических осложнений со стороны кожи.

Для статистической обработки полученных результатов был использован метод корреляционно-регрессионного анализа с построением корреляционной таблицы, а также уравнения и кривой регрессии. Исследуемые совокупности, представленные количественными данными, оценивали на предмет их соответствия закону нормального распределения с использованием критерия Колмогорова—Смирнова, рекомендуемого для больших выборок. Ввиду ненормального распределения значений в группах ультразвукового и гистологического

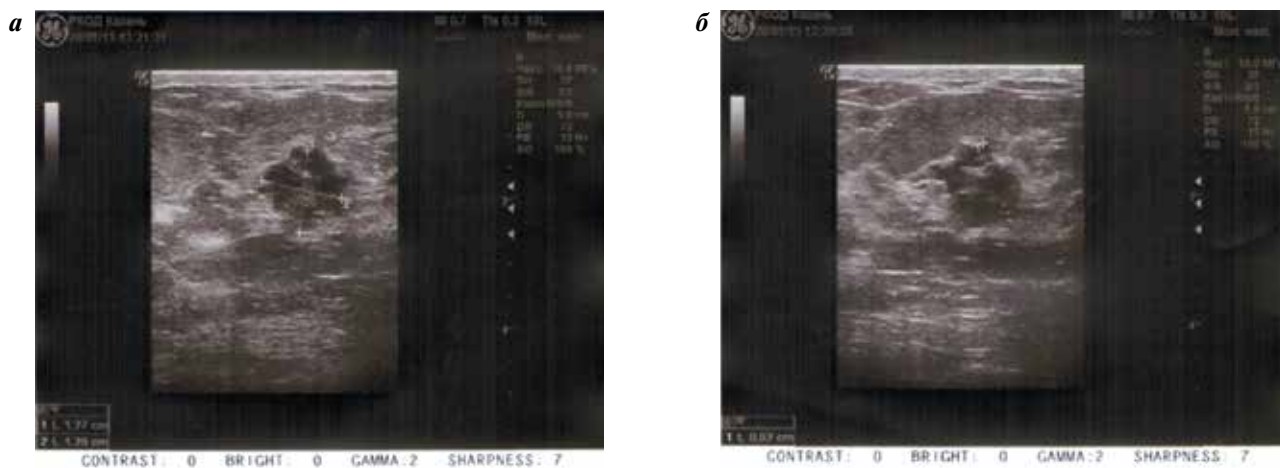


Рис. 1. Ультразвуковое исследование опухоли: а — определение размера; б — измерение глубины расположения опухоли при минимальном давлении датчика на проекционный лоскут кожи

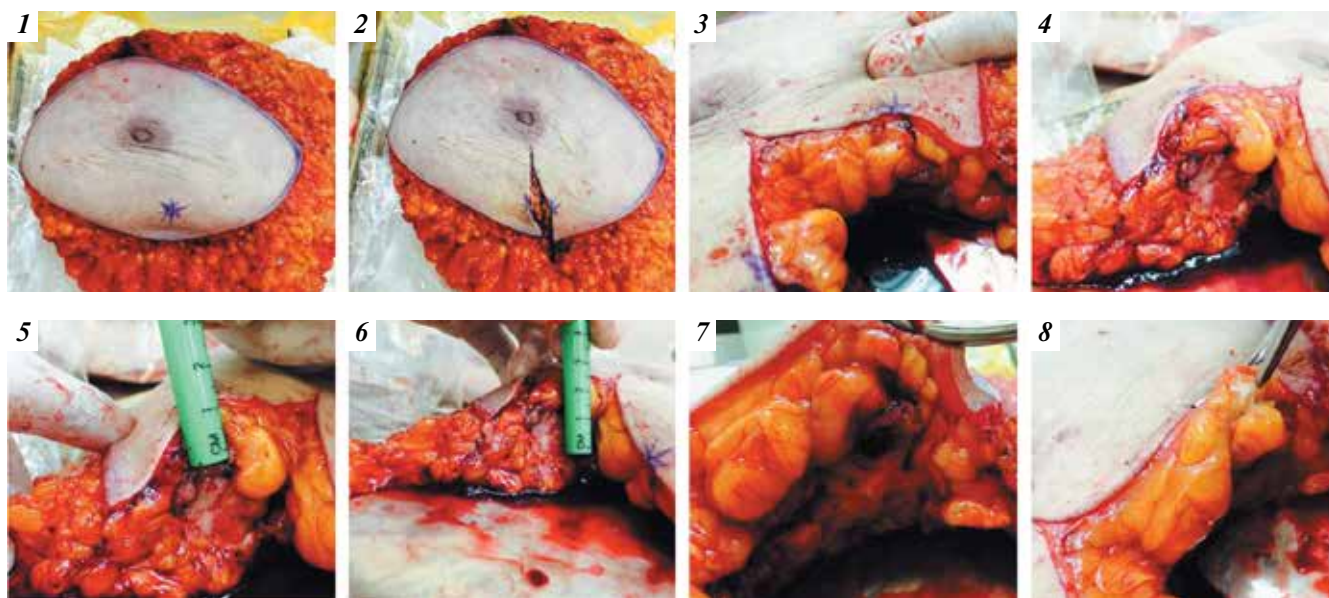


Рис. 2. Последовательное исследование макропрепарата

исследований достоверность различий между сравниваемыми группами оценивали по критерию Манна–Уитни.

Результаты

Среднее значение глубины расположения опухоли составило 1,2 см по данным УЗИ и 1,5 см на макропрепарате ($p < 0,001$), ее размера – 2,05 и 2,40 см соответственно ($p = 0,002$). Ввиду достоверных различий использование УЗИ для однозначного прогнозирования реальных топографо-анатомических показателей опухоли будет являться некорректным.

В свою очередь, при построении двумерного графика зависимости значений между УЗИ и гистологическим методом исследования относительно глубины расположения опухоли определяется линейная регрессия с высоким коэффициентом корреляции

($r = 0,798$). Используя формулу линейной регрессии, определив необходимые коэффициенты, мы получили, что при $y = x \times 0,882 + 0,431$ можно построить линию линейной регрессии для предположения глубины расположения опухоли по показателю, определенному при УЗИ (рис. 3).

Аналогичная картина наблюдается при построении двумерного графика зависимости значений между УЗИ и гистологическим методом исследования относительно размера опухоли ($r = 0,832$). Используя формулу линейной регрессии, при $y = x \times 0,871 + 0,527$ можно построить линию линейной регрессии для предположения размера опухоли по показателю, полученному при УЗИ (рис. 4).

При использовании формул линейной регрессии для всех показателей УЗИ были получены новые

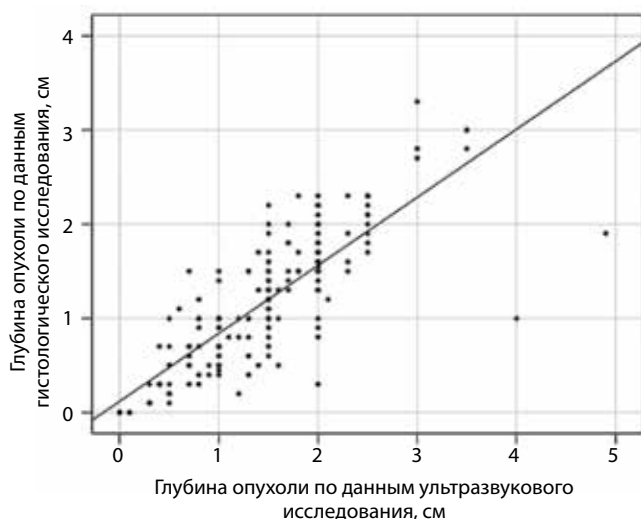


Рис. 3. Линейная регрессия значений глубины расположения опухоли

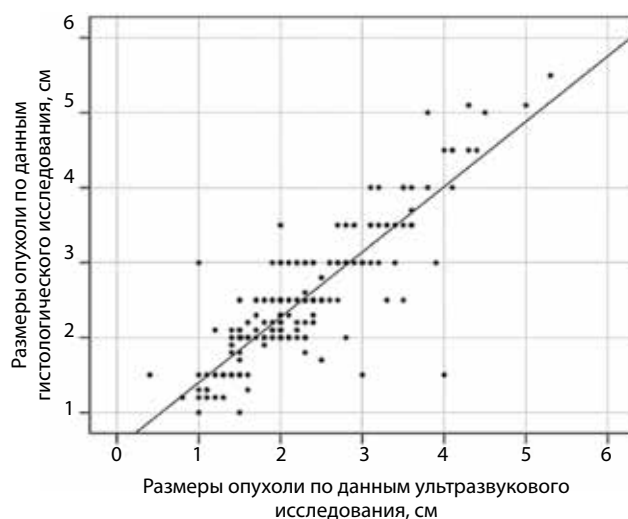


Рис. 4. Линейная регрессия значений размера опухоли

Топографо-анатомические показатели опухоли при ультразвуковом и гистологическом методах исследования

Метод	Глубина расположения опухоли, см	p (по Манну–Уитни)	Размер опухоли, см	p (по Манну–Уитни)
Ультразвуковое исследование	1,2 (0,7–1,6)	0,959	2,05 (1,6–2,7)	0,676
Гистологическое исследование (предполагаемые значения)	1,49 (1,05–1,84)		2,31 (1,92–2,87)	
Гистологическое исследование (фактические значения)	1,5 (1,0–2,0)		2,4 (2,0–3,0)	

Примечание. В скобках приведен межквартильный размах.

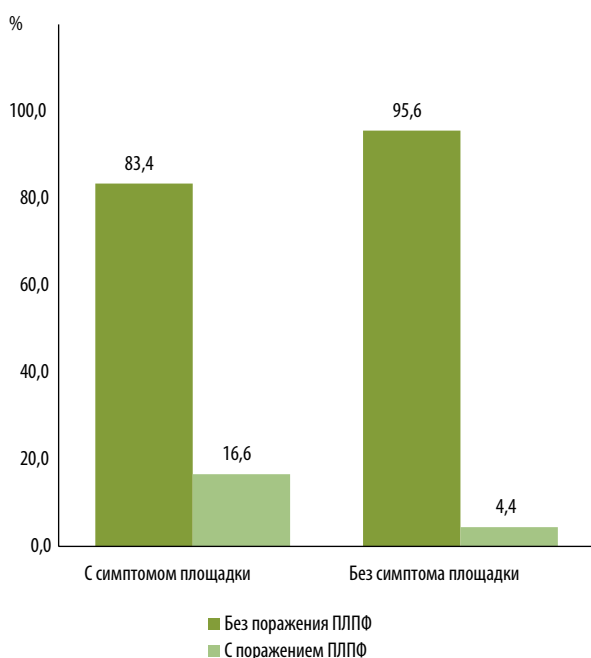


Рис. 5. Соотношение пациенток с поражением и без поражения переднего листка поверхностной фасции (ПЛПФ) в группах с наличием и отсутствием симптома площадки

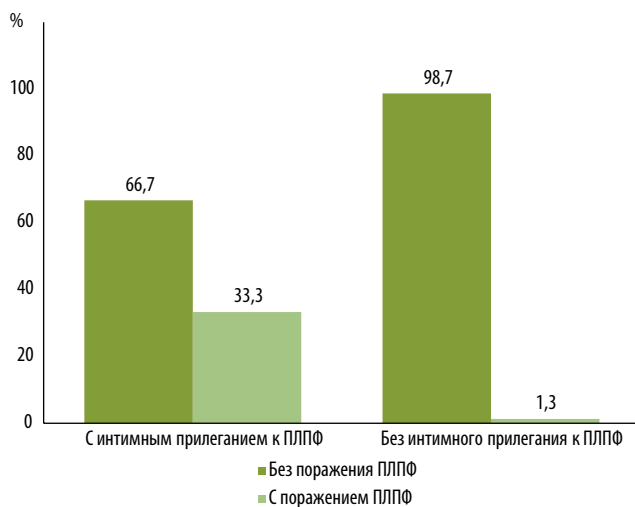


Рис. 6. Соотношение пациенток с поражением и без поражения переднего листка поверхностной фасции (ПЛПФ) в группах с разным расположением опухоли по отношению к ПЛПФ

предполагаемые результаты гистологического исследования. При сравнении их с фактическими показателями статистически значимых различий обнаружено не было (см. таблицу). Это свидетельствует о корректности представленных формул, а также о возможности использования их в клинической практике.

Поражение ПЛПФ наблюдалось в 9,8 % случаев (у 20 пациенток). При распределении результатов в зависимости от кожных симптомов было выявлено, что в группе пациенток с симптомом площадки процент поражения фасции (16,6 %) более чем в 3 раза превышал показатель группы без кожного симптома (4,4 %) (рис. 5). При статистической обработке данных было установлено, что при наличии кожных симптомов в 28,8 % случаев возможно вовлечение в опухолевый процесс проекционного лоскута кожи. Таким образом, наличие кожных симптомов является фактором риска для пациенток, претендующих на одномоментную реконструкцию из эстетически благоприятных зон.

При распределении больных по критерию расстояния от опухоли до ПЛПФ в группе с интимным прилеганием опухоли процент поражения исследуемой фасции превышал показатели противоположной группы в 25,6 раза (рис. 6). Было установлено с вероятностью $p \leq 0,1$, что при интимном прилегании опухоли к ПЛПФ в 39,5 % случаев возможно вовлечение в опухолевый процесс проекционного лоскута кожи. Принимая во внимание вовлечение при симптоме площадки связок Купера, идущих из ткани молочной железы к коже, проведено исследование взаимосвязи между интимным прилеганием опухоли к ПЛПФ и проявлением кожных симптомов. При распределении пациенток, имеющих кожный симптом, по критерию прилегания опухоли к ПЛПФ поражение исследуемой фасции отмечено только в группе с интимным прилеганием опухоли, в то время как в противоположной группе поражения ПЛПФ не наблюдалось (рис. 7).

При статистической обработке данных был получен высокий показатель тесноты связи между наличием симптома площадки и интимным прилеганием опухоли к ПЛПФ, вероятность такого расположения опухоли при кожных симптомах составила $31,8 \pm 0,401$ %.

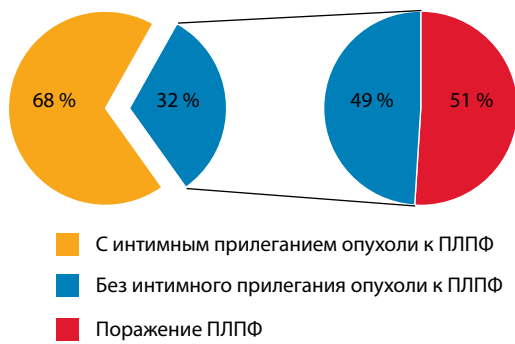


Рис. 7. Соотношение пациенток в зависимости от расположения опухоли относительно переднего листка поверхностной фасции (ПЛПФ) и поражения ПЛПФ

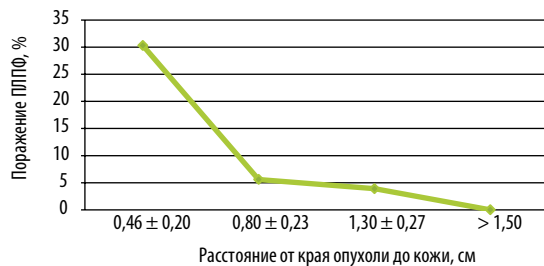


Рис. 8. Зависимость поражения переднего листка поверхностной фасции (ПЛПФ) от глубины поражения опухоли



Рис. 9. Зависимость поражения переднего листка поверхностной фасции (ПЛПФ) от размера опухоли

Таким образом, наличие симптома площадки является абсолютным противопоказанием для сохранения проекционного лоскута кожи над опухолью при планировании подкожной мастэктомии.

Исходя из вышеизложенного, дальнейший анализ данных проводили среди пациенток без кожных симптомов. При распределении больных относительно глубины залегания опухоли в доверительных интервалах со средним шагом 0,5 см наблюдалась обратно пропорциональная зависимость между глубиной расположения опухоли и вероятностью поражения ПЛПФ (рис. 8). Так, в интервале $0,46 \pm 0,20$ см вероятность поражения ПЛПФ составила $30,3 \pm 0,49$ % ($p < 0,05$), в интервале $0,80 \pm 0,23$ см — $5,6 \pm 0,51$ % ($p < 0,05$). На глубине $1,30 \pm 0,27$ см вероятность поражения составила $3,9 \pm 0,39$ % и не имела статистической значимости, что говорит о маловероятном поражении ПЛПФ в этом

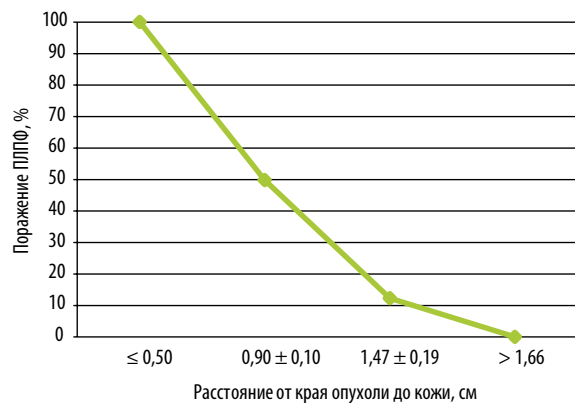


Рис. 10. Зависимость поражения переднего листка поверхностной фасции (ПЛПФ) от глубины расположения опухоли при ее размере ≥ 3 см

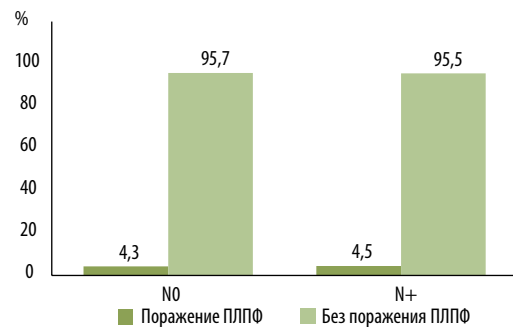


Рис. 11. Соотношение пациенток с поражением и без поражения переднего листка поверхностной фасции (ПЛПФ) в группах с разным нодальным статусом

интервале. При глубине расположения опухоли > 1,5 см поражения исследуемой фасции не наблюдалось.

При распределении пациентов относительно размера опухоли наблюдалась прямо пропорциональная зависимость: чем больше опухоль, тем более вероятно поражение ПЛПФ. При опухолях T2, особенно размером > 3 см, зависимость проявлялась ярче (рис. 9). Установлено, что при размере опухоли < 3 см вероятность поражения ПЛПФ статистически малозначима, тогда как при размере опухоли ≥ 3 см она составляет 11,4 %.

Учитывая прямо пропорциональную зависимость поражения исследуемой фасции от топографо-анатомических показателей опухоли, было проведено отдельное распределение пациенток с размером опухоли ≥ 3 см относительно глубины ее расположения (рис. 10). Выявлено, что при расположении опухоли на глубине < 1,66 см от поверхности кожи вероятность вовлечения в опухолевый процесс проекционного лоскута кожи превышает 12,5 %.

Отмечено почти одинаковое вовлечение в опухолевый процесс ПЛПФ в группах пациенток с поражением и без поражения регионарных лимфатических узлов (рис. 11). Таким образом, статистически значимой корреляционной зависимости поражения ПЛПФ от нодального статуса не выявлено.

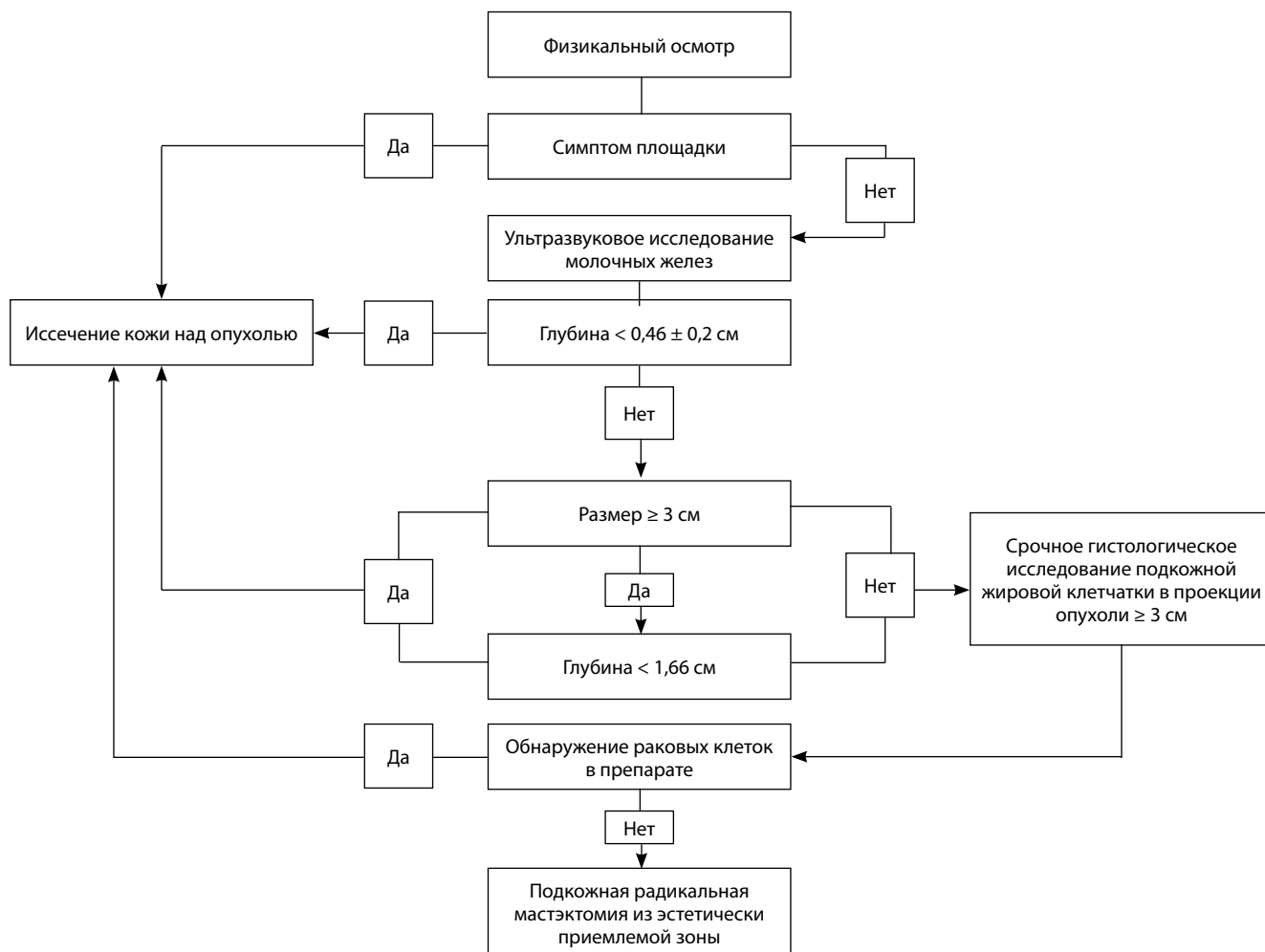


Рис. 12. Алгоритм действий врача-онколога для проведения одномоментной реконструкции молочной железы с сохранением проекционного лоскута кожи

Выводы

Если учитывать отсутствие значимых различий топографо-анатомических характеристик опухоли по данным УЗИ и гистологического исследования при использовании формул линейной регрессии, уже на предоперационном этапе имеется возможность достоверно определить все интересующие показатели опухоли для дальнейшей оценки возможности сохранения проекционного лоскута кожи. При первичном осмотре пациентки с РМЖ узловой формы, которой планируется подкожная радикальная мастэктомия из эстетически приемлемой зоны, предполагающая сохранение проекционного лоскута кожи, следует обратить внимание на наличие или отсутствие кожных симптомов. При отсутствии таковых следует провести УЗИ топографо-анатомических показателей опухоли. Так, при расположении опухоли на глубине $> 0,46 \pm 0,2$ см следует обратить внимание на ее размер: если он превышает 3 см, безопасной глубиной расположения является $> 1,66$ см.

Таким образом, при опухоли размером < 3 см, расположенной на глубине $> 0,46 \pm 0,2$ см, или при

опухоли > 3 см, расположенной на глубине $> 1,66$ см, следует начать подкожную мастэктомию из эстетически приемлемой зоны. В ходе операции необходимо взять резекционную линию подкожно-жировой клетчатки в проекции опухоли со стороны сохраненного кожного лоскута. При обнаружении опухолевых клеток в гистологическом препарате следует иссечь проекционный лоскут кожи, при отсутствии – продолжить операцию.

Исходя из вышеизложенного, составлен алгоритм действий практикующего врача-онколога для проведения одномоментной реконструкции молочной железы с сохранением проекционного лоскута кожи (рис. 12).

Результаты проведенного исследования предполагают объективизацию критериев безопасного сохранения проекционного лоскута кожи, минимизирующих вероятность местного рецидивирования. На фоне растущей потребности улучшения эстетических результатов хирургического лечения данный подход подтверждает свою актуальность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and fatality). Moscow: P.A. Herzen MSROI, 2015. (In Russ.)].
- Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы. Вопросы онкологии 2013;59(3):288–91. [Semiglazov V.F. New approaches to the treatment of the breast cancer. Voprosy onkologii = Oncology Issues 2013;59(3):288–91. (In Russ.)].
- Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы. СПб., 1993. 39 с. [Semiglazov V.F. Treatment of the breast cancer. Saint Petersburg, 1993. 39 p. (In Russ.)].
- Шушпанова О.В. Психические расстройства у больных раком молочной железы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;111(3):87–91. [Shushpanova O.V. Mental disorders and patients with breast cancer. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011;111(3):87–91. (In Russ.)].
- Garner H.H. Management of the patient with cancerophobia and cancer. Psychosomatics 1964;5:147–52. PMID: 14149368.
- Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хамитов А.Р. Современные аспекты и перспективы выполнения кожносохранной мастэктомии у больных раком молочной железы. Казанский медицинский журнал 2015;96(6):1021–7. [Ismagilov A.Kh., Vane-syan A.S., Khamitov A.R. Modern aspects and prospective of skin protecting mastectomy and patients with breast cancer. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan' Medical Journal 2015;96(6):1021–7. (In Russ.)].
- Toth B.A., Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. Plast Reconstr Surg 1991;87(6):1048–53. PMID: 1852020.
- Carlson G.W., Bostwick J. 3rd, Styblo T.M. et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. Ann Surg 1997;225(5):570–5. PMID: 9193184.
- Gerber B., Krause A., Reimer T. et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. Ann Surg 2003;238(1):120–7. DOI: 10.1097/01.SLA.0000077922.38307.cd. PMID: 12832974.
- Simmons R.M., Brennan M., Christos P. et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? Ann Surg Oncol 2002;9(2):165–8. PMID: 11888874.
- Laronga C., Kemp B., Johnston D. et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. Ann Surg Oncol 1999;6(6):609–13. PMID: 10493632.
- Cense H.A., Rutgers E.J., Lopes Cardozo M., Van Lanschot J.J. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? Eur J Surg Oncol 2001;27(6):521–6. DOI: 10.1053/ejso.2001.1130. PMID: 11520082.
- Petit J.Y., Veronesi U., Orecchia R. et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment. Breast Cancer Res Treat 2006;96(1):47–51. DOI: 10.1007/s10549-005-9033-7. PMID: 16261402.
- Старкова М.В., Токаев В.К., Усов Ф.Н., Зикийходжаев А.Д. Роль реконструкции сосково-ареолярного комплекса у больных, перенесших хирургическое лечение рака молочной железы. Исследования и практика в медицине 2016;(Спецвыпуск):154. [Starkova M.V., Tokaev V.K., Usov F.N., Zikiryakhodzaev A.D. Role of the reconstruction of the nipple complex at patients, undergoing the surgical treatment of the breast. Issledovaniya i praktika v meditsine = Studies and Practice in Medicine 2016;(Spec Issue):154. (In Russ.)].

Локальный гормональный фон опухоли и перифокальной зоны у больных раком молочной железы: данные и перспективы их применения

Ю.С. Шатова, Е.М. Франциянц, И.А. Новикова, Л.Н. Ващенко,
В.А. Бандовкина, М.И. Верескунова, А.Н. Хугаева, В.В. Токмаков

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;
Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Юлиана Сергеевна Шатова shat5@rambler.ru

Экспрессия рецепторов андрогена максимальна при люминальных подтипах рака молочной железы (РМЖ) и увеличивается с возрастом больных, за исключением случаев трижды негативного рака. В репродуктивном возрасте и в перименопаузе локальный гормональный фон опухоли молочной железы характеризуется превалированием андрогенов над эстрогенами в 1,3–2,0 раза ($p < 0,05$), а в постменопаузе зависит от биологического подтипа РМЖ. Только в репродуктивном периоде локальная гиперандрогения сочетается с низким уровнем экспрессии рецепторов андрогенов. По мере угасания репродуктивной функции уровень экспрессии рецепторов андрогенов возрастает, и уже в перименопаузе относительная гиперандрогения в опухоли сочетается с высоким уровнем их экспрессии. Таким образом, помимо стандартной иммуногистохимической панели необходимо учитывать и другие факторы, определяющие биологическое поведение опухоли и состояние менструальной функции женщины, в частности локальный гормональный статус опухоли в сочетании с уровнем экспрессии половых гормонов, в том числе рецепторов андрогенов, что дает возможность рассмотрения антиандрогенной терапии в лечении определенной категории больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, локальный гормональный статус опухоли, рецепторы андрогенов, антиандрогенная терапия

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-30-35

The local hormonal environment of tumor and perifocal zone in patients with breast cancer: data and prospects of their application

Yu.S. Shatova, E.M. Frantsiyants, I.A. Novikova, L.N. Vashchenko, V.A. Bandovkina, M.I. Vereskunova, A.N. Khugaeva, V.V. Tokmakov
Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Line St., Rostov-on-Don, Russia

The expression of androgen receptors is maximal in the luminal subtypes of breast cancer (BC) and increases with patient age, except triple-negative cancer cases. In reproductive age and perimenopause, the local hormonal environment of breast tumor is characterized by a 1.3–2.0-fold predominance of androgens over estrogens ($p < 0.05$), but in postmenopause it depends on the biological subtype of BC. Only in the reproductive period, local hyperandrogenism is associated with the low expression of androgen receptors. As reproductive function fades away, androgen receptor expression increases and, even in perimenopause, relative hyperandrogenism in the tumor is associated with the high level of their expression. Thus, in addition to the standard immunohistochemical panel, it is also necessary to take into account other determinants of tumor biological behavior and menstrual function in women, in particular the local hormonal status of the tumor in combination with the expression of sex hormones, including androgen receptors, which allows consideration of anti-androgen therapy in treating a certain category of patients with BC.

Key words: breast cancer, local hormonal status of tumor, androgen receptors, anti-androgen therapy

Введение

На сегодняшний момент многочисленные исследования показывают, что опухолевые процессы, локализованные в молочной железе, различаются причинами возникновения злокачественного роста, клиническим течением и прогнозом [1, 2]. Переход к их персонифицированному лечению невозможен без фундаментальных исследований биологических характеристик опухоли. Уже из описания характеристик подтипов рака

молочной железы (РМЖ) видно, насколько большое влияние на возникновение и развитие злокачественной опухоли, а также на способы лечения и прогноз исхода заболевания оказывает насыщенность тканей молочной железы гормонами. Экспрессия рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) лежит в основе разделения РМЖ на биологические подтипы, однако экспрессия рецепторов андрогенов (РА) не учитывается. При этом гормонотерапия занимает

прочное положение в комплексном лечении данного заболевания. Но если польза антиэстрогенной терапии несомненна, то возможность применения антиандрогенного лечения широко обсуждается на протяжении последних лет [3]. Хотя и много лет назад поднимался вопрос об андрогенной и антиандрогенной терапии [4], надо отметить, что данные литературы по этому вопросу довольно скудны и неоднозначны. Можно сослаться лишь на несколько инициированных клинических исследований в этой области. Так, опубликованы результаты II фазы клинических исследований применения бикалутамида у больных метастатическим РЭ⁻ и ПР⁻, но РА⁺ РМЖ. Показано, что клинического эффекта удалось достичь у 20 % больных [5]. Параллельно изучается возможность применения энзалутамида [6]. При этом в качестве предиктора ответа опухоли на эндокринотерапию при статусе РЭ⁺/РП⁺ предлагается использовать соотношение РА:РЭ, а способность энзалутамида подавлять рост РА⁺ РМЖ доказана *in vitro* [7]. Помимо этого, есть положительные результаты рандомизированного исследования II фазы по применению абиратерона ацетата у больных РЭ⁺ РМЖ в постменопаузе [8]. Хотя основное внимание уделяется возможности применения антиандрогенной терапии в качестве таргетной у больных трижды негативным РМЖ (ТН-РМЖ) [9, 10]. В настоящий момент проводится исследование II фазы применения бикалутамида у больных метастатическим ТН-РМЖ, начавшееся в январе 2015 г. (NCT 02348281) [11]. Также изучается возможность использования дутастерида [12]. Несомненно, если речь идет о гормонотерапии,

необходимо учитывать и состояние менструальной функции пациентки. Принимая во внимание гормонозависимую природу РМЖ, резонно полагать, что изменение гормонального статуса может модифицировать не только риск формирования РМЖ, но и характер прогрессии. Поэтому **целью** нашего **исследования** было изучение локального гормонального фона опухоли, перифокальной зоны, а также гормонального рецепторного статуса у больных с различными биологическими подтипами РМЖ и репродуктивным статусом.

Материалы и методы

Все пациентки до начала обследования дали письменное согласие на использование их персональных данных и биологического материала в научно-исследовательских целях. Репродуктивный период женщин определяли согласно менструальному статусу. К группе репродуктивного периода относили пациенток с сохраненным менструальным циклом в возрасте до 45 лет, к группе перименопаузы – женщин с сохраненным менструальным циклом старше 45 лет (пременопауза) и с отсутствием менструаций менее 2 лет, к группе постменопаузы – пациенток, у которых менструации отсутствовали более 2 лет [13]. Распределение больных по биологическим подтипам РМЖ осуществляли на основании рекомендаций Панели экспертов St. Gallen (2013) (рис. 1).

Учитывая, что неоднородность люминального В РМЖ определяется не только HER-2/neu-статусом, но и другими немаловажными параметрами, такими как, например, индекс пролиферативной

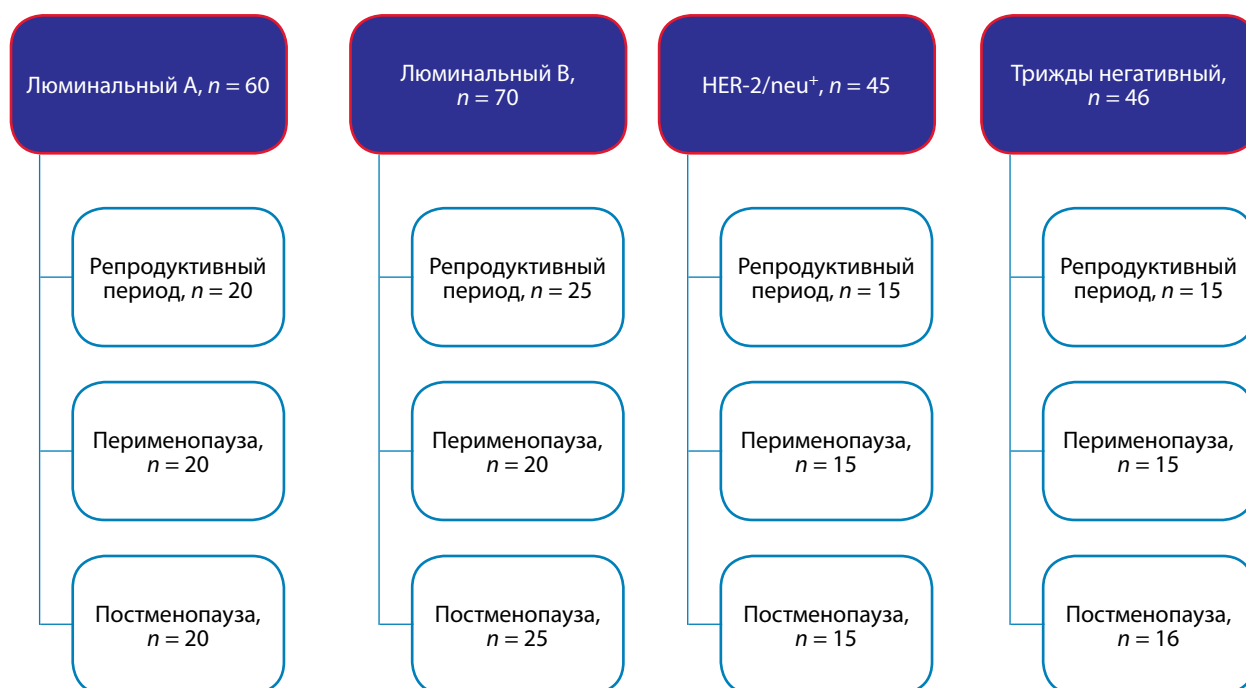


Рис. 1. Распределение пациенток по подтипам рака молочной железы

Панель антител, использованных для иммуногистохимического анализа

Специфичность	Клон	Фирма	Разведение	Буфер для «демаскировки» антигенов
Рецепторы прогестерона	PgR636, RTU, мышинные	Dako		
Рецепторы эстрогенов	1D5, RTU, мышинные	Dako		
c-erbB-2	Поликлональные	Dako	1:500	
Ki-67	MIB-1, RTU, мышинные	Dako		
Рецепторы андрогенов	AR 441	Dako	1:100	10 мМ Трис, 1 мМ этилендиаминтетра-ацетат (pH 9,0)

активности опухоли, а критерии его оценки постоянно пересматриваются, в данной работе мы решили рассматривать данный подтип в целом, не разделяя его на HER-2/neu⁺ и HER-2/neu⁻ варианты [14, 15]. Для исследования были отобраны 220 больных с различными биологическими подтипами РМЖ и репродуктивным статусом. До забора материала пациентки не получали специфического лечения. Возраст больных в постменопаузе составлял 65–70 лет, в перименопаузе – 49–50 лет, пациенток репродуктивной группы – 40 лет. Все исследования у больных репродуктивной группы проводили во 2-й фазе менструального цикла. В качестве интактной использовали ткань молочной железы 16 пациенток, полученную во время операций по поводу редукции молочных желез. Уровни эстрадиола (Е2), эстрона (Е1), тестостерона (Т), прогестерона, пролактина, секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), метаболитов эстрогенов (2-гидроксиэстрона (2ОНЕ) и 16 α -гидроксиэстрона (16ОНЕ)) определяли в 10 % цитозольных фракциях тканей молочной железы, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % бычьего сывороточного альбумина, стандартными методами иммуноферментного анализа (наборы ХЕМА, «Биохиммак», «Алкор Био», Россия; DBC, Канада). Стандартной морфологической и иммуногистохимической оценке подвергали операционный или биопсийный материал всех больных. Используемые в работе первичные антитела и их разведения приведены в таблице.

Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании люминальный А РМЖ у пациенток репродуктивной группы характеризовался сниженным содержанием Е2 как в опухоли (в 2,2 раза), так и в перифокальной зоне (в 1,9 раза) на фоне повышенных в 2,2 раза концентраций Е1 в опухоли. При этом сниженный в 1,3 раза уровень Т и в опухоли, и в перифокальной зоне, а также прогестерона в 2,4 и в 2,7 раза соответственно может свидетельствовать не только о конверсии Е2 в Е1, но и о локальном

синтезе эстрогенов опухолевой тканью. В данной группе больных метаболизм эстрогенов изменен в сторону увеличения образования 16ОНЕ на фоне сниженного 2ОНЕ (соотношение 2ОНЕ/16ОНЕ $0,72 \pm 0,02$ в опухоли и $0,51 \pm 0,015$ в перифокальной зоне). Разбалансировка эстроген-андрогенового статуса в молочной железе в сторону превалирования андрогенов вызывала также нарушение связывания рецептора СССГ. Коэффициент соотношения (Е1 + Е2)/Т у больных репродуктивной группы был в 1,3–2,0 раза ниже, чем в интактной ткани. В группе перименопаузы в случае люминального А РМЖ усиление локального синтеза эстрогенов происходило только в опухолевой ткани, а перифокальная зона не затрагивалась. При этом метаболизм эстрогенов оказался измененным, но не усиленным, так как наряду с повышением уровня 16ОНЕ было отмечено снижение 2ОНЕ: 2ОНЕ/16ОНЕ $0,45 \pm 0,02$ в опухоли и $1,1 \pm 0,09$ в перифокальной зоне. Отношение суммы эстрогенов к тестостерону было ниже показателей интактной ткани в 2 раза и демонстрировало преобладание андрогенов. Подобное соотношение эстрогенов и андрогенов было обнаружено в тканях ТН-РМЖ у пациенток в постменопаузе. У больных люминальным А РМЖ в постменопаузе локально в тканях была установлена гиперэстрогения как за счет повышения уровня Е2 в 1,9 раза в опухоли и в 1,7 раза в перифокальной зоне, так и за счет увеличения Е1 в 1,6 раза в опухоли и в 1,8 раза в перифокальной зоне. Вероятно, образование эстрогенов происходило непосредственно в тканях молочной железы, так как одновременно было выявлено снижение концентрации предшественников эстрогенов: Т – в 1,5 раза в опухоли и в перифокальной зоне и прогестерона – в 3,0 и 2,7 раза соответственно. При расчете (Е2 + Е1)/Т в опухолевой ткани и перифокальной зоне отмечена гиперэстрогения – повышение в 2,0–2,5 раза по сравнению с показателями в интактной молочной железе. Таким образом, люминальный А РМЖ у больных в репродуктивном возрасте и в перименопаузе обладал «измененным» гормональным фоном, отличающимся от такового

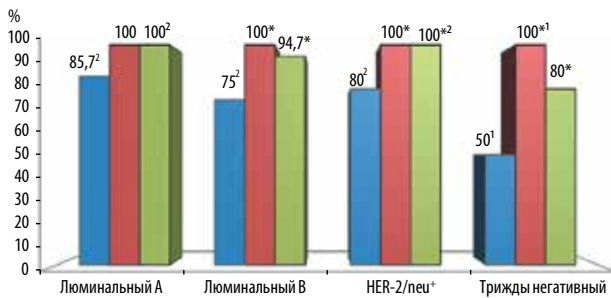


Рис. 2. Экспрессия рецепторов андрогенов в опухолях больных раком молочной железы различных биологических подтипов с разным репродуктивным статусом. Различия достоверны ($p < 0,05$) в отношении: *репродуктивной группы; ¹группы постменопаузы; ²трижды негативного рака

у пациенток в постменопаузе относительной гиперандрогенизацией, и был аналогичен ТН-РМЖ в постменопаузе. По всей вероятности, данный подтип, развивающийся на фоне сохранной или относительно сохранной функции яичников, нельзя однозначно отнести к «благоприятному». Кроме того, в 100 % случаев отмечено положительное окрашивание ядер опухолевых клеток к РА, в среднем $7,0 \pm 1,7$ % (разброс от 3 до 10 % ядер) (рис. 2). Таким образом, характер экспрессии рецепторов половых гормонов при люминальном А РМЖ носит однонаправленный характер.

У больных люминальным В РМЖ, так же как и при люминальном А, в постменопаузе выявлена абсолютная и относительная гиперэстрогения в тканях молочной железы. Но в опухоли люминального В подтипа уровень Е1 более чем в 2 раза превышал таковой в опухоли люминального А подтипа. Соответственно отмечено и снижение соотношения Е2/Е1 в 2,5 раза. В остальных случаях опухолевая ткань и окружающая ее зона хотя и отличались повышенным уровнем Е1, но при рассмотрении отношения $(Е2 + Е1)/Т$ демонстрировали превалирование андрогенов. В опухолях больных репродуктивной группы при люминальном В РМЖ отмечена меньшая частота положительного окрашивания ядер опухолевых клеток к РА (см. рис. 2). Можно предположить, что по мере угасания репродуктивной и менструальной функций происходит снижение экспрессии РЭ и РП, а экспрессия РА возрастает. Это, в свою очередь, может быть связано с особенностями стероидогенеза у больных РМЖ в постменопаузе.

Логично предположить, что гормональный фон опухоли и ее перифокальной зоны у больных при отсутствии экспрессии к половым гормонам будет отличаться от люминальных раков. И действительно, полученные нами данные свидетельствуют о том, что в постменопаузе только при HER-2/neu⁺ РМЖ в опухолевой ткани уровень Е2 и Е1 был повышен в 1,6 и 3,0 раза соответственно по сравнению с показателями

в интактной молочной железе на фоне снижения его в перифокальной зоне в 3,2 и 2,0 раза соответственно. Таким образом, у больных в постменопаузе при HER-2/neu⁺ РМЖ отмечается обеднение гормонами перифокальной зоны с концентрацией их в опухоли. В данном случае, с учетом отсутствия в опухолевой ткани РЭ и РП, этот факт является удивительным, тем более что есть вероятность того, что увеличение насыщенности опухоли эстрогенами происходило не за счет непосредственного, локального синтеза гормонов опухолью, а за счет «перекачки» их из перифокальной зоны. При этом не приходится говорить о повышенном метаболизме эстрогенов перифокальной зоны, так как уровень 2ОНЕ снижался в 2,5 раза, а 16ОНЕ — не изменялся. Уровень Т у больных в постменопаузе в отличие от люминальных подтипов в опухоли был в норме, а в перифокальной зоне снижен в 1,7 раза. В результате коэффициент соотношения $(Е2 + Е1)/Т$ в опухолевой ткани HER-2/neu⁺ РМЖ был в 1,5 раза повышен, а в перифокальной зоне в 2 раза снижен по сравнению с показателями в интактной молочной железе. Перифокальная зона HER-2/neu⁺ РМЖ была существенно обеднена прогестероном — в 3,7 раза на фоне снижения и в опухоли, но не столь значительного — в 2,9 раза. Только в случае HER-2/neu⁺ РМЖ в постменопаузе уровень СССГ в опухоли превышал нормальные величины в 1,3 раза. Пролактин также концентрировался только в опухоли, превышая в 2,5 раза показатели интактной молочной железы, на фоне неизмененного содержания в перифокальной зоне. У больных HER-2/neu⁺ РМЖ в перименопаузе и в репродуктивном возрасте нарушения мало отличались от других биотипов и захватывали не только опухолевую ткань, но и перифокальную зону, нося однонаправленный характер. При HER-2/neu⁺ РМЖ также в большинстве (93,3 %) случаев были экспрессированы РА, демонстрируя позитивное окрашивание при среднем содержании положительно окрашенных ядер опухолевых клеток $31,7 \pm 10,9$ % (разброс от 10 до 45 %; отличия показателей достоверны по отношению к люминальному А подтипу; $p \leq 0,05$), а общая тенденция к увеличению экспрессии РА с возрастом сохранялась (см. рис. 2). Такой относительно высокий уровень экспрессии РА в опухолях при HER-2/neu⁺ РМЖ объясняется не наличием РП и РЭ, которые не присущи данному биотипу, а, по-видимому, особенностями гормонального гомеостаза этих опухолей.

Несмотря на общие черты нелюминальных подтипов, ТН-РМЖ характеризовался своеобразной картиной локального гормонального статуса опухоли и перифокальной зоны, отличной от HER-2/neu⁺ РМЖ. В случае ТН-РМЖ в постменопаузе баланс эстрогенов и андрогенов в тканях молочной железы, несмотря на повышенные концентрации Е1, был нарушен в сторону преобладания андрогенов, соотношение

(E2 + E1)/Т было в 2 раза ниже показателей в интактной ткани. В данном случае в постменопаузе уровень E2 оказался сниженным в 2 раза как в опухоли, так и в перифокальной зоне, а концентрация E1, напротив, была повышена в 1,6 раза. Можно предположить, что превалирование E1 происходило не столько за счет синтеза из Т, локальная концентрация которого в тканях не изменялась, сколько за счет обратного превращения из E2. Причем высокие концентрации E1 практически не расходовались в опухоли и перифокальной зоне при ТН-РМЖ, так как метаболизм эстрогенов не увеличивался, а только качественно изменялся — за счет снижения 2ОНЕ в 1,5 раза и повышения 16ОНЕ в 1,4 раза в опухоли и в 1,3 раза в перифокальной зоне (минимального среди всех рассматриваемых биотипов РМЖ). При этом отсутствие различий эстрогенного метаболизма в опухоли и перифокальной зоне у больных ТН-РМЖ в репродуктивном возрасте и в перименопаузе может свидетельствовать об исчезновении метаболических границ и более агрессивном течении заболевания. По нашим данным, ТН-РМЖ — единственный биотип, при котором уровень экспрессии РА в опухоли в постменопаузе достоверно ниже, чем в перименопаузе (см. рис. 2).

Выводы

- Экспрессия РА максимальна при люминальных подтипах РМЖ: 100 % при люминальном А и 90,09 % при люминальном В и увеличивается с возрастом при всех подтипах, кроме ТН-РМЖ.
- У больных в репродуктивном возрасте и в перименопаузе вне зависимости от биотипа локальный гормональный фон опухоли молочной

железы характеризуется превалированием андрогенов над эстрогенами (в 1,3–2,0 раза; $p < 0,05$). У пациенток в постменопаузе эстрогеново-андрогеновое равновесие зависит от биологического подтипа РМЖ: в случае HER-2/neu⁺ и люминальных подтипов в тканях превалировали эстрогены (в 1,5–2,5 раза), а в случае ТН-РМЖ — андрогены (в 2 раза; $p < 0,05$).

• Только в репродуктивном периоде локальная гиперандрогения вне зависимости от биологического подтипа опухоли сочеталась с низким уровнем экспрессии РА. По мере угасания репродуктивной функции уровень экспрессии РА возрастал, и уже в перименопаузе относительная гиперандрогения в опухоли сочеталась с высокой их экспрессией.

Заключение

На наш взгляд, полученные данные показывают, что на сегодняшний день подход к лечению РМЖ нельзя рассматривать только с позиции биологического подтипа, определенного по стандартной иммуногистохимической панели. Необходимо учитывать и другие факторы, определяющие биологическое поведение опухоли, в сочетании с состоянием менструальной функции женщины. Наиболее перспективным, на наш взгляд, является учет локального гормонального статуса опухоли в сочетании с уровнем экспрессии половых гормонов, в том числе РА. Это, в свою очередь, заставляет задуматься о возможности рассмотрения антиандрогенной терапии в лечении определенной категории больных РМЖ. Особенно перспективным это выглядит для ТН-РМЖ, так как поиск мишеней для воздействия при данном подтипе является более чем актуальным [16, 17].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: мультидисциплинарный подход к лечению. Практическая онкология 2015;16(2): 49–54. [Semiglazov V.F. Breast cancer: multidisciplinary approach to the treatment. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2015;16(2):49–54. (In Russ.)].
2. Шатова Ю.С. Клинико-эпидемиологические и гормонально-метаболические закономерности развития рака молочной железы у женщин в различные репродуктивные периоды жизни. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2015. 45 с. [Shatova Yu.S. Clinical and epidemiological and hormone and metabolic laws of development of the breast cancer at women in different reproductive life periods. Author's abstract of thesis ... of doctor of medicine. Rostov-on-Don, 2015. 45 p. (In Russ.)].
3. Garay J.P., Park B.H. Androgen receptor as a targeted therapy for breast cancer. Am J Cancer Res 2012;2(4):434–45. PMID: 22860233.
4. Adair F.E., Herrmann J.B. The use of testosterone propionate in the treatment of advanced carcinoma of the breast. Ann Surg 1946;123(6):1023–35. PMID: 20987951.
5. Gucalp A., Tolaney S., Isakoff S.J. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2013;19(19):5505–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327. PMID: 23965901.
6. Schwartzberg L.S., Yardley D.A., Elias A.D. et al. Enzalutamide plus exemestane: a pilot study to assess safety, pharmacokinetics, and effects on circulating estrogens in women with advanced hormone-positive breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2014;32(suppl):abstract 545.
7. Cochrane D.R., Bernales S., Jacobsen B.M. et al. Role of the androgen receptor in breast cancer and preclinical analysis of enzalutamide. Breast Cancer Res 2014;16(1):R7. DOI: 10.1186/bcr3599. PMID: 24451109.
8. O'Shaughnessy J., Campone M., Brain E. et al. Randomized phase 2 study of abiraterone acetate with or without exemestane in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2014;32(suppl):abstract 519.
9. Anestis A., Karamouzis M.V., Dalagiorgou G., Papavassiliou A.G. Is androgen receptor targeting an emerging treatment strategy for triple negative breast cancer? Cancer Treat Rev 2015;41(6):547–53.

DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.04.009.
PMID: 25944485.

10. Lehmann B.D., Bauer J.A., Schafer J. M. et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors. *Breast Cancer Res* 2014;16(4):406. DOI: 10.1186/s13058-014-0406-x. PMID: 25103565.

11. Stage 1 results from MDV3100-11: a 2-stage study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor (AR) inhibitor. In: Advanced AR+ triple-negative breast cancer (TNBC) 37th annual San Antonio breast cancer symposium, 2014.

12. von Wahlde M.K., Hülsewig C., Ruckert C. et al. The anti-androgen drug dutasteride renders triple negative breast cancer cells more sensitive to chemotherapy via inhibition of HIF-1 α -/VEGF-signaling. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):160–4. DOI: 10.3109/09513590.2014.971235. PMID: 25356777.

13. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. СПб.: Сотис, 1995. С. 221. [Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Non-operative gynecology. Saint Petersburg: Sotis, 1995. P. 221. (In Russ.)].

14. Кит О.И., Шатова Ю.С., Тодоров С.С. и др. Гетерогенность люминального рака молочной железы у женщин с различным репродуктивным статусом. *Российский онкологический журнал* 2014;6(9):14–7. [Kit O.I., Shatova Yu.S., Todorov S.S. et al. Heterogeneity of the luminal breast cancer at women with different reproductive status. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Oncological Journal* 2014;6(9):14–7. (In Russ.)].

15. Лазукин А.В. Фактор прогноза Ki-67 как показатель прогноза при раке молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2014;13(2):29–34. [Lazukin A.V. Ki-67 forecast factor as forecast index at the breast cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2014;13(2):29–34. (In Russ.)].

16. Манихас А.Г., Бабешкин Р.Н., Палтуев Р.М.,

Манихас Г.М. Место неоадьювантной химиотерапии трижды негативного рака молочной железы в Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2016;12(2):26–34.

[Manikhas A.G., Babeshkin R.N., Paltuev R.M., Manikhas G.M. Place of non-adjuvant chemical therapy of the triple negative breast cancer in Saint-Petersburg City Clinical Oncologic Dispensary. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2016;12(2):26–34. (In Russ.)].

17. Демидов С.М., Демидов Д.А., Зафировва М.А. Отдаленные результаты полной клинической и патоморфологической регрессии при раке молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы* 2016;12(2):22–5.

[Demidov S.M., Demidov D.A., Zafirova M.A. Remote results of the complete clinical and pathomorphological regression at the breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2016;12(2):22–5. (In Russ.)].

Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы

К.А. Гришина¹, Т.А. Музаффарова¹, В.А. Хайленко², А.В. Карпукhin¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Александр Васильевич Карпукhin karpukhin@med-gen.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является 2-м по распространенности типом рака во всем мире и затрагивает 1 из 8 женщин в течение жизни. Персонализированный подход к лечению РМЖ способен существенно повысить эффективность лечения и, соответственно, сохранить деятельную жизнь многих людей. Это стимулирует исследователей и врачей к более глубокому изучению биологии опухоли для правильной диагностики, определения риска рецидива и подбора адекватной терапии. В данной статье рассматриваются основы молекулярной классификации РМЖ на экспрессионные подтипы, современные прогностические наборы, которые помогают врачам-онкологам в классификации подтипов рака и прогнозе развития заболевания. Имеющиеся тест-системы не универсальны, каждая из них применима только к ограниченной группе больных, но в совокупности они охватывают значительное число случаев. Охарактеризованные современными методами мутации в генах опухоли при РМЖ в ряде случаев способны служить предиктивными маркерами эффективности таргетной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярная классификация, экспрессионные подтипы, современные прогностические системы, мутации

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-36-42

Molecular genetic markers of breast cancer

K.A. Grishina¹, T.A. Muzaffarova¹, V.A. Khaylenko², A.V. Karpukhin¹

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia;

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Breast cancer (BC) is the second most common type of cancer worldwide and affects 1 in 8 women over the course of their lifetime. A personalized approach to treating BC can substantially increase efficiency and consequently maintain the active life of many people. This encourages investigators and physicians to better understand tumor biology in order to make a correct diagnosis, to determine recurrence risk, and to choose adequate therapy. This paper discusses the bases for the molecular classification of BC into its expression subtypes, as well as current prognostic kits that assist oncologists in classifying the subtypes of cancer and in predicting the development of the disease. The existing test systems are not universal, each of them is applicable only to a limited group of patients, but they totally cover a considerable number of cases. The tumor gene mutations in BC, which have been characterized by up-to-date methods, can serve as predictive markers for the efficiency of targeted therapy.

Key words: breast cancer, molecular classification, expression subtypes, current prognostic systems, mutations

Введение

Рак молочной железы (РМЖ), злокачественная опухоль железистой ткани молочной железы, является одним из самых распространенных видов рака у женщин, им болеют около 12 % женского населения во всем мире. С РМЖ связано 14 % всех случаев рака, приводящих к смертельному исходу. РМЖ заболевают 1,3 млн женщин каждый год, что составляет 23 % всех случаев рака. Хотя хирургическое вмешательство является основным методом лечения, большое значение имеет адъювантная химиотерапия. До 40 % пациентов с I–II стадиями имеют рецидив болезни после хирургического вмешательства [1]. Этот факт, а также развитие персонализированной медицины ставит задачу более точного прогнозирования течения заболевания, связанного с этим объема хирургического вмешательства,

а также выбора средств таргетной терапии у больных РМЖ. В таком плане исследуются различные молекулярно-генетические биомаркеры рака, такие как мутации в геноме больных РМЖ и уровень экспрессии генов, ответственных за развитие заболевания.

РМЖ — гетерогенное заболевание, что подразумевает различия в типах морфологии опухоли и экспрессионных подтипах. Поскольку РМЖ несет широкий спектр мутаций генов в геномах, то они также могут служить маркерами в диагностике и лечении РМЖ. Быстрый прогресс в технологии секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS) привел к получению большого количества данных о мутациях [2]. Введение анализа экспрессионных микрочипов и быстрое продвижение в технологии обработки данных внесло огромный вклад в углубление знаний исследователей о молекулярных

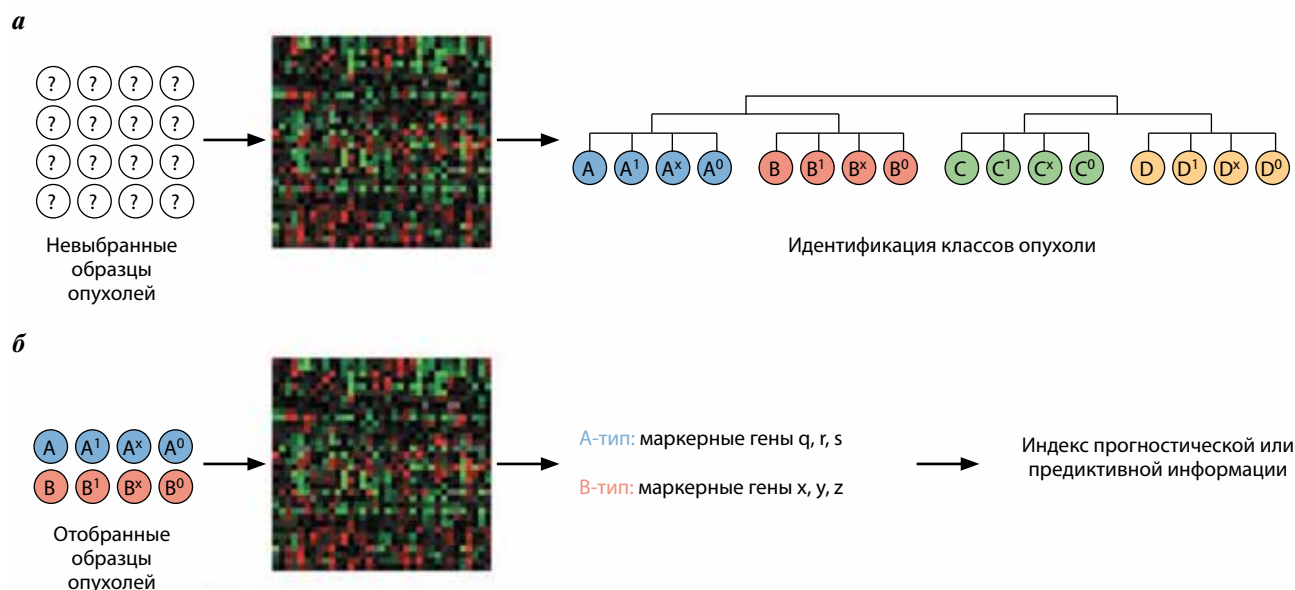


Рис. 1. Два пути изучения опухолей больных на основе определения экспрессионного профиля: а — исследования, направленные на выявление различных подгрупп среди смешанной популяции больных раком молочной железы с аналогичными изменениями в геноме и маркерами; б — исследования по поиску маркеров для прогноза развития заболевания или предсказания ответа на терапию. Анализируют отдельные группы пациентов, чтобы идентифицировать маркеры с наибольшими изменениями [4]

нарушениях в раковой клетке. Текущая задача состоит в том, чтобы наилучшим образом использовать большой объем накопленных данных для поиска маркеров, полезных врачам-онкологам при постановке диагноза, и выбора адекватного лечения [3].

Обнаруженная вариация опухолей больных на молекулярном уровне привела к формированию 2 путей изучения клинической значимости различий экспрессионных профилей (рис. 1). Некоторые исследования были направлены на систематизацию больных РМЖ, которая могла бы определить различные подтипы опухоли, в то время как другие были предназначены для выяснения конкретных изменений в целях предсказания результата действия терапии и имеющих прогностическое значение [4]. Некоторые исследования, основанные на анализе микрочипов, были направлены на выявление таких параметров, как прогноз рецидива заболевания [5] и склонность к метастазированию [6]. Наиболее актуальное направление, развивающееся в последнее время, посвящено поиску биомаркеров РМЖ, которые могут предсказать развитие и исход заболевания или ответ на терапию, а также позволят создать и дополнить молекулярную классификацию РМЖ.

Молекулярная классификация рака молочной железы

В работе Т. Sørlie и соавт. [7] были определены основные подтипы РМЖ, связанные с изменениями в экспрессионном профиле определенных генов, участвующих в развитии РМЖ. Исследование проводили на 78 образцах ткани молочной железы, всего анализировали экспрессию 1753 генов, что позволило

статистическим методом с помощью кластерного иерархического анализа выделить 4 группы больных ($p < 0,001$): люминальный А подтип, люминальный В подтип, базальноподобный (трижды негативный, triple negative) подтип и HER-2⁺ подтип, каждый из которых имеет разный прогноз и свои перспективные мишени для терапии [8]. Для молекулярной классификации использовали маркеры [9], позволяющие охарактеризовать подтипы:

- люминальный А подтип (30–45 %): эстроген-зависимые малоагрессивные опухоли, избытка экспрессии рецепторов белка HER-2 нет (положительные по рецепторам эстрогенов (ER) и/или рецепторам прогестерона (PR), HER-2⁻), отличается высокой экспрессией гена *ER* и нескольких факторов транскрипции, также выражена экспрессия люминально-специфических генов — *ER-α*, *GATA*-связывающего белка 3, *X-box*-связывающего белка 1, ядерного фактора гепатитов 3α и эстрогенрегулируемого *LIV-1*;

- люминальный В подтип (14–18 %): эстрогензависимые агрессивные опухоли, выражена амплификация онкогена *HER-2* (ER⁺ и/или PR⁺, HER-2⁺), также выражена экспрессия гена *ER*, нескольких факторов транскрипции, люминально-специфических генов, особенностью является наличие набора высокой экспрессии генов, чья функция неизвестна, но она также повышена при базальноподобном и HER-2⁺ подтипах;

- HER-2⁺ (8–15 %): эстрогеннезависимые агрессивные опухоли, выражена амплификация онкогена *HER-2* (ER⁻, PR⁻, HER-2⁺), характеризуется высоким уровнем экспрессии генов *ERBB2* и *GRB7*;

Таблица 1. Молекулярные подтипы рака молочной железы и ключевые изменения в геномике опухоли [11]

Молекулярный подтип	Экспрессия рецепторов [9]	Доля подтипов [9]	Изменения в геномике
Люминальный А	ER ⁺ и/или PR ⁺ , HER-2 ⁻	30–45 %	Мутации в генах <i>PIK3CA</i> , <i>MAP3K1</i> , <i>GATA3</i> , <i>FOXA1</i> , выраженная экспрессия генов <i>ESR1</i> , <i>XBP1</i>
Люминальный В	ER ⁺ и/или PR ⁺ , HER-2 ⁺	14–18 %	Мутации в генах <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> , амплификации циклина D1, <i>MDM2</i> , потеря гена <i>ATM</i>
HER-2 ⁺	ER ⁻ , PR ⁻ , HER-2 ⁺	8–15 %	Мутации в генах <i>TP53</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>APOBEC</i> , амплификации <i>HER2</i> , циклина D1
Базальноподобный	ER ⁻ , PR ⁻ , HER-2 ⁻	27–39 %	Мутации в гене <i>TP53</i> , потеря генов <i>RBI</i> , <i>BRCA1</i> , активация <i>FOXO1</i>

Примечание. ER – рецепторы эстрогенов; PR – рецепторы прогестерона.

• базальноподобный (triple negative) подтип (27–39 %): эстрогеннезависимые агрессивные опухоли, избытка экспрессии рецепторов HER-2 нет, наихудшие показатели выживаемости (ER⁻, PR⁻, HER-2⁻), характеризуется высоким уровнем экспрессии цитокератинов 5 и 17, ламинина, белка 7, связывающего жирные кислоты, выражена экспрессия базальных эпителиальных генов. Наиболее часто определяется высокая экспрессия *EGFR* [10].

Недавние исследования, основанные на применении NGS, показали, что экспрессионные подтипы содержат различные классы мутаций (табл. 1) [11], что представляет значительный интерес для углубления знаний о биологии РМЖ. Масштабное исследование люминального А подтипа РМЖ с помощью NGS с высоким покрытием выявило около 1700 генных мутаций, но только 3 из этих генов мутировали с высокой частотой – *PIK3CA* (43,0 %), *TP53* (15,2 %), и *MAP3K1* (9,3 %) [12]. Мутации в гене *TP53* чаще происходят у больных с базальноподобным и HER-2⁺ подтипами РМЖ, в то время как мутация в гене *PIK3CA* часто встречается при РМЖ люминального А подтипа [13]. Это показывает связь мутаций в генах опухоли с молекулярными подтипами, однако этого недостаточно для создания более точной классификации [14].

Существенно, что в исследовании по проекту «Атлас ракового генома» (The Cancer Genome Atlas Project, TCGA) при массовом определении основных характеристик генома (экспрессия микроРНК и мРНК, метилирование, копияность генов и экспрессия на белковом уровне) в одних и тех же опухолях были выделены 4 основные группы, соотносящиеся с рассмотренными выше подтипами [15]. Это указывает на связь классификации по экспрессии генов с большинством процессов в геноме раковой клетки при РМЖ.

Между тем совпадение иммуногистохимической и молекулярной классификации далеко не полное. Для преодоления этой проблемы и более точной классификации, основанной на экспрессии генов, разрабатываются подходы, позволяющие повысить надежность отнесения опухоли к тому или иному типу

с использованием наиболее распространенной тест-системы PAM50 [16].

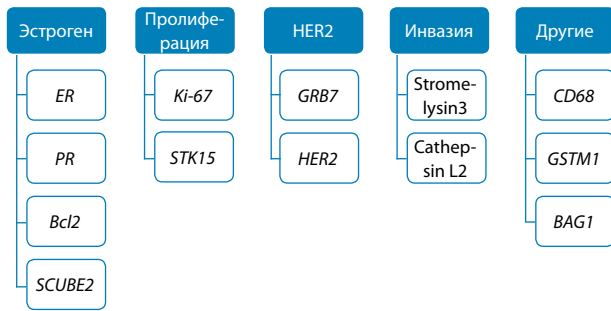
Выделение рассмотренных подтипов имеет не только классификационное, но и клиническое значение. В частности, при гормон-рецептор-положительном и HER-2⁻ РМЖ люминальные А и В подтипы предсказывают 10-летнюю выживаемость независимо от системной терапии. При HER-2⁺ заболевании могут быть выделены 4 основные подгруппы, отличающиеся по чувствительности к лекарственному воздействию [17]. При трижды негативном подтипе также были выделены 4 подгруппы, отличающиеся по ответу на неоадьювантную терапию [18].

Более точные предсказания развития РМЖ могут быть сделаны с помощью современных прогностических систем.

Современные прогностические системы

Прогностические маркеры направлены на выявление групп больных РМЖ с разным прогнозом течения болезни. Маркеры также имеют значение для определения групп пациентов с наилучшим ответом на лечение и наименьшими побочными эффектами от приема препаратов. На сегодняшний день наиболее авторитетными маркерами при РМЖ являются эстрогеновый рецептор и HER-2-рецептор. Оба маркера несут прогностическую информацию, а также являются мишенями для таргетной терапии. Несмотря на очевидную пользу определения этих маркеров у больных РМЖ, врачу-онкологу важно помнить, что не все опухолевые клетки у пациента, например, с ER⁺ подтипом РМЖ имеют данный рецептор [19]. Это привело исследователей к разработке коммерческого набора Oncotype DX, который оценивает уровень экспрессии 21 гена, подразделяя ER⁺ подтип РМЖ на группы с высоким или низким риском рецидива заболевания. Характеристики опухолей РМЖ, при которых возможно использование рассматриваемых здесь прогностических систем, указаны в соответствии с рекомендациями Американского общества клинических онкологов [20].

Гены, ассоциированные с раком молочной железы



5 референсных генов: β -actin, GAPDH, RPLPO, GUS, TFR5

Рис. 2. Гены, профили экспрессии которых анализируются в коммерческом наборе Oncotype DX [21]

Oncotype DX – коммерческий набор, разработанный в США в 2004 г., который анализирует уровень экспрессии 21 гена (5 референсных и 16 выбранных) методом количественной полимеразной цепной реакции. Анализируемые гены связаны с ER и HER-2, пролиферацией и инвазией (рис. 2). Их экспрессия определяется среди больных с ER⁺/PR⁺, HER-2⁻ РМЖ без метастазов в лимфатические узлы [21]. Данный набор не должен назначаться больным с HER-2⁺ или базальноподобным подтипами.

Клинические данные свидетельствуют о 15 % вероятности возникновения рецидива заболевания в течение 10 лет у больных ER⁺ РМЖ, которые принимают только тамоксифен, у многих из них проявляются побочные эффекты. Это привело исследователей к созданию набора для помощи врачу-онкологу при назначении адъювантной химиотерапии больным РМЖ с высоким риском рецидива и выживаемостью в течение 10 лет после установления диагноза [22]. Результат теста выражается как показатель риска рецидива и колеблется от 0 до 100, что делит пациентов на 3 категории: низкого (< 18), среднего (18–30) и высокого (\geq 31) риска рецидива [23].

Для анализа экспрессии генов, оценки прогноза рецидива заболевания и помощи врачам-онкологам в определении оптимальной индивидуальной программы лечения используют также такие технологии паттернов экспрессии, как MammaPrint, PAM50, Breast Cancer Index, Blueprint и EndoPredict.

Технология MammaPrint является самой первой панелью экспрессии генов, одобренной Food and Drug Administration в феврале 2007 г. Микрочипы состоят из 70 классифицирующих генов, которые в результате многочисленных исследований показали различие в паттернах экспрессии между группами пациентов с высоким или низким риском рецидива в течение 10 лет [24]. Тест выполняется на образцах опухоли [25]. Не назначается больным с ER⁺/PR⁺, HER-2^{+/–}, базальноподобным подтипами РМЖ.

PAM50 для предсказания риска рецидива является наиболее современной технологией, получившей одобрение FDA в сентябре 2013 г. Особенностью является использование новой цифровой технологии, которая позволяет измерять несколько транскриптов с высокой чувствительностью. Панель состоит из 53 классификационных и 5 референсных генов, которые участвовали в классификации РМЖ по экспрессионным подтипам [26]. Данная панель показала высокую способность к прогнозированию риска рецидива заболевания. Назначается больным с ранней стадией инвазивного ER⁺/PR⁺ РМЖ в постменопаузе после 5 лет гормонального лечения, у которых есть метастазы не более чем в 3 лимфатических узла. Врач-онколог использует тест для решения о дальнейшей гормональной терапии больной, имеющей высокий риск рецидива, при назначении тамоксифена. Исследования показали, что прием тамоксифена в течение 10 лет вместо 5 снижает риск рецидива заболевания и улучшает общую выживаемость у женщин с высоким риском рецидива. Тест выполняется на образцах опухоли [27].

Технология Breast Cancer Index оценивает отношение экспрессии 2 генов (*HOXB13* и *IL17BR*) на основе количественной полимеразной цепной реакции в сочетании с молекулярным индексом Grade. Молекулярный индекс Grade является выражением 5 генов, которые связаны с гистологической характеристикой и прогрессированием опухоли [28]. Анализируя экспрессию 7 генов, технология предсказывает риск рецидива для больных ER⁺/PR⁺, HER-2⁻ РМЖ на ранней стадии без метастазов в лимфатические узлы, а также помогает в принятии решения о продлении гормональной терапии после 5 лет приема [29].

Коммерческий набор Blueprint позволяет использовать профили 80 генов для молекулярной классификации (люминальный подтип – 58 генов, HER-2⁺ – 4, базальноподобный подтип – 28), оказывая помощь в терапевтическом процессе принятия решений о назначении неoadъювантной терапии [30].

Тест EndoPredict, получивший одобрение в Европе, анализирует экспрессионный уровень 12 генов в клетках РМЖ, что позволяет определить низкий или высокий риск отдаленного метастазирования. Назначается больным ER⁺/PR⁺, HER-2⁻ РМЖ на ранней стадии без метастазов в лимфатические узлы (или с наличием до 3 метастазов) для решения о проведении химиотерапии [31].

Применение молекулярной классификации и рассмотренных тестов позволяет более точно персонифицировать лечение РМЖ и повысить его эффективность, что отражено и в рекомендациях St. Gallen (2015) [32].

Некоторые другие подходы к персонификации терапии РМЖ рассмотрены в работе [33].

Мутации в опухолях при раке молочной железы

При исследовании 776 образцов опухолевой ткани методом NGS были выявлены основные мутации в генах и их частота (табл. 2) [34]. Как следует из данных табл. 2, наиболее часто мутации находят в генах *PIK3CA* и *TP53* — в более чем 1/3 образцов РМЖ. Установлено, что *PIK3CA* обладает онкогенной активностью, а *TP53* — онкосупрессор опухоли. Мутации в обоих генах выявляются при многих онкологических заболеваниях. Ген *PIK3CA* может быть многообещающей мишенью для таргетной терапии РМЖ, учитывая высокую частоту мутаций в данном гене [35]. Ген-супрессор опухоли *TP53* мутирует более чем в половине всех случаев онкологических заболеваний у человека. Следовательно, противоопухолевые препараты, связанные с восстановлением его функции, могут быть потенциально эффективными для большого числа больных раком.

Гены *BRCA1* и *BRCA2* экспрессируются в нормальных клетках и участвуют в поддержании стабильности генома, в частности в гомологичной рекомбинации при репарации разрывов двухцепочечной ДНК. Герминальные мутации этих генов приводят к возникновению наследственного РМЖ и рака яичников (20–25 % всех случаев наследственного РМЖ, 15 % случаев рака яичников) [36]. Идентифицировано около 1000 мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*, многие из которых связаны с повышенным риском развития рака (особенно РМЖ у женщин). Также было проведено исследование, показывающее, что гиперэкспрессия *ANXA1* (белок, который регулирует секрецию гормона, деградацию EGFR, мембранный транспорт, апоптоз и дифференцировку клеток, связан с канцерогенезом) у больных наследственным РМЖ с мутацией в *BRCA1* или *BRCA2* коррелирует с плохим прогнозом [37]. Врачи-онкологи принимают во внимание герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* при выборе объема хирургического вмешательства.

GATA3 кодирует белок, который принадлежит к семейству транскрипционных факторов GATA, а также регулирует дифференцировку люминальной эпителиальной клетки в молочной железе [38]. Из табл. 2 следует, что *GATA3* является 3-м наиболее часто мутирующим геном РМЖ в образцах ткани (около 10 %). Потеря экспрессии этого гена-супрессора опухоли была связана с плохим прогнозом для больных РМЖ.

ERBB2, известный как *HER2/neu*, является хорошо изученным онкогеном, который связан с развитием и прогрессированием РМЖ у 15–20 % больных. Гиперэкспрессия *ERBB2* была связана с высоким риском рецидива РМЖ. Амплификация рецептора HER2 является прогностическим маркером, а также молекулярной мишенью для таргетной терапии трастузумабом, пертузумабом и лапатинибом. Соматические мутации в гене *HER2* выявляются с частотой 1,68 %

Таблица 2. Гены с наиболее частыми мутациями в опухоли при раке молочной железы [32]

Ген	Частота мутаций, %
<i>PIK3CA</i>	33,89
<i>TP53</i>	33,25
<i>GATA3</i>	10,44
<i>MAP3K1</i>	7,35
<i>CDH1</i>	7,09
<i>MAP2K4</i>	4,12
<i>PTEN</i>	3,74
<i>RUNX1</i>	3,22
<i>PIK3R1</i>	2,71
<i>MED12</i>	2,58
<i>AKT1</i>	2,45
<i>NF1</i>	2,45
<i>CTCF</i>	2,32
<i>ATM</i>	2,19
<i>ARID1A</i>	2,06
<i>CBFB</i>	2,06
<i>SPEN</i>	2,06
<i>RB1</i>	1,80
<i>SF3B1</i>	1,80
<i>BRCA2</i>	1,68
<i>ERBB2</i>	1,68
<i>MLL2</i>	1,68
<i>BRCA1</i>	1,55
<i>GRIN2A</i>	1,55
<i>MTOR</i>	1,55
<i>ERBB3</i>	1,42
<i>SETD2</i>	1,42

и находятся преимущественно среди HER-2⁺ подтипов РМЖ, что вызывает устойчивость к таргетной терапии трастузумабом и лапатинибом [39].

Заключение

Исследования последних лет привели к разработке молекулярной классификации РМЖ и ряда прогностических систем, преимущественно на основе экспрессии мРНК в опухоли. Достигнутые результаты дают информацию о характеристиках развития опухоли, риске

рецидива болезни, что необходимо для определения объема хирургического вмешательства и назначения адекватной терапии. Обнаруженные мутации в генах

опухоли при РМЖ выявляют потенциальные мишени таргетной терапии и в ряде случаев способны служить предиктивными маркерами ее эффективности.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9–29. DOI: 10.3322/caac.21208. PMID: 24399786.
2. Meyerson M., Gabriel S., Getz G. Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing. *Nat Rev Genet* 2010;11(10):685–96. DOI: 10.1038/nrg2841. PMID: 20847746.
3. Pfeifer G.P., Hainaut P. Next-generation sequencing: emerging lessons on the origins of human cancer. *Curr Opin Oncol* 2011;23(1):62–8. DOI: 10.1097/CCO.0b013e3283414d00. PMID: 21119514.
4. Russnes H.G., Navin N., Hicks J., Borresen-Dale A.L. Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing. *J Clin Invest* 2011;121(10):3810–8. DOI: 10.1172/JCI57088. PMID: 21965338.
5. van de Vijver M.J., He Y.D., van't Veer L.J. et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(25):1999–2009. DOI: 10.1056/NEJMoa021967. PMID: 12490681.
6. Wang Y., Klijn J.G., Zhang Y. et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365(9460):671–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17947-1. PMID: 15721472.
7. Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(19):10869–74. DOI: 10.1073/pnas.191367098. PMID: 11553815.
8. Wirapati P., Sotiriou C., Kunkel S. et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008;10(4):R65. DOI: 10.1186/bcr2124. PMID: 18662380.
9. Nielsen T.O., Hsu F.D., Jensen K. et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(16):5367–74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0220. PMID: 15328174.
10. Yadav B.S., Chanana P., Jhamb S. Biomarkers in triple negative breast cancer: A review. *World J Clin Oncol* 2015;6(6):252–63. DOI: 10.5306/wjco.v6.i6.252. PMID: 26677438.
11. Ellis M.J., Ding L., Shen D. et al. Analysis of luminal-type breast cancer by massively parallel sequencing. Presented Saturday, April 2, 2011 at the 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research in Orlando, Florida, USA.
12. Vuong D., Simpson P.T., Green B. et al. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch* 2014;465(1):1–14. DOI: 10.1007/s00428-014-1593-7. PMID: 24878755.
13. Hennessy B.T., Gonzalez-Angulo A.M., Stemke-Hale K. et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res* 2009;69(10):4116–24. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3441. PMID: 19435916.
14. Langerød A., Zhao H., Borgan et al. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9(3):R30. DOI: 10.1186/bcr1675. PMID: 17504517.
15. Zhao X., Rødland E.A., Tibshirani R., Plevritis S. Molecular subtyping for clinically defined breast cancer subgroups. *Breast Cancer Res* 2015;17:29. DOI: 10.1186/s13058-015-0520-4. PMID: 25849221.
16. Prat A., Pineda E., Adamo B. et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast* 2015;24 Suppl 2:S26–35. DOI: 10.1016/j.breast.2015.07.008. PMID: 26253814.
17. Lehmann B.D., Jovanović B., Chen X. et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection. *PLoS One* 2016;11(6):e0157368. DOI: 10.1371/journal.pone.0157368. PMID: 27310713.
18. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747–52. PMID: 10963602.
19. Harris L.N., Ismaila N., McShane L.M. et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1134–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.2289. PMID: 26858339.
20. Partin J., Mamounas E. Impact of the 21-gene recurrence score assay compared with standard clinicopathologic guidelines in adjuvant therapy selection for node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3399–406. DOI: 10.1245/s10434-011-1698-z. PMID: 21537874.
21. Roberts M.C., Weinberger M., Dusetzina S.B. et al. Wheeler racial variation in the uptake of Oncotype DX testing for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(2):130–8. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.2489. PMID: 26598755.
22. Paik S., Shak S., Tang G. et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(27):2817–26. DOI: 10.1056/NEJMoa041588. PMID: 15591335.
23. Beumer I., Witteveen A., Delahaye L. et al. Equivalence of MammaPrint array types in clinical trials and diagnostics. *Breast Cancer Res Treat* 2016;156(2):279–87. DOI: 10.1007/s10549-016-3764-5. PMID: 27002507.
24. MammaPrint Test. URL: <http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/mammaprint>.
25. Yu K., Jiang Y., Hao S., Shao Z.M. Molecular essence and endocrine responsiveness of estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive, and HER2-negative breast cancer. *BMC Med* 2015;13:254. DOI: 10.1186/s12916-015-0496-z. PMID: 26437901.
26. Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay. URL: <http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/prosigna>.
27. Sgroi D.C., Chapman J.A., Badovinac-Crnjevic T. et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the Breast Cancer Index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):1. DOI: 10.1186/s13058-015-0660-6. PMID: 26728744.
28. Breast Cancer Index Test. URL: <http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/breast-cancer-index-test>.
29. Ruocco N., Costantini S., Costantini M. Blue-Print autophagy: potential for cancer treatment. *Mar Drugs* 2016;14(7). DOI: 10.3390/md14070138. PMID: 27455284.
30. EndoPredict Test. URL: <http://www.breastcancer.org/symptoms/testing/types/endopredict-test>.
31. Viale G., Slaets L., Bogaerts J. et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER2 only), and microarray readout

(by TargetPrint) of ER, PgR, and HER2: results from the EORTC 10041/BIG 03-04 MIND-ACT trial. *Ann Oncol* 2014;25(4):816–23. DOI: 10.1093/annonc/mdl026. PMID: 24667714.

32. Семиглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семиглазов В.В. и др. Общие рекомендации по лечению раннего рака молочной железы St. Gallen 2015, адаптированные экспертами Российского общества онкомаммологов. Опухоли женской репродуктивной системы 2015;11(3):43–60. [Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazov V.V. et al. General St. Gallen-2015 guidelines for the treatment of early breast cancer (adapted by the experts of the Russian Society of Breast Oncologists). *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2015;11(3):43–60. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-43-60.

33. Апанович Н.В., Шубин В.П., Коротаева А.А. и др. Современные молеку-

лярно-генетические маркеры рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;(1):19–28. [Apanovich N.V., Shubin V.P., Korotaeva A.A. et al. Current molecular genetic markers of breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2011;(1):19–28. (In Russ.)]. DOI:10.17650/1994-4098-2011-0-1-19-28.

34. Wang X. An exploration of mutation status of cancer genes in breast cancers. *Next Gener Seq Appl* 2014;1:103. DOI: 10.4172/2469-9853.1000103.

35. Cizkova M., Vacher S., Meseure D. et al. PIK3R1 underexpression is an independent prognostic marker in breast cancer. *BMC Cancer* 2013;13:545. DOI: 10.1186/1471-2407-13-545. PMID: 24229379.

36. Pal T., Permuth-Wey J., Betts J.A. et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account

for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104(12):2807–16. DOI: 10.1002/cncr.21536. PMID: 16284991.

37. Sobral-Leite M., Wesseling J., Smit V. et al. Annexin A1 expression in a pooled breast cancer series: association with tumor subtypes and prognosis. *BMC Med* 2015;13:156. DOI: 10.1186/s12916-015-0392-6. PMID: 26137966.

38. Dydensborg A.B., Rose A.A., Wilson B.J. et al. GATA3 inhibits breast cancer growth and pulmonary breast cancer metastasis. *Oncogene* 2009;28(29):2634–42. DOI: 10.1038/onc.2009.126. PMID: 19483726.

39. Ng C.K., Martelotto L.G., Gauthier A. et al. Intra-tumor genetic heterogeneity and alternative driver genetic alterations in breast cancers with heterogeneous *HER2* gene amplification. *Genome Biol* 2015;16:107. DOI: 10.1186/s13059-015-0657-6. PMID: 25994018.

Клинические рекомендации

Российского общества онкомаммологов

по профилактике рака молочной железы,

дифференциальной диагностике, лечению

предопухолевых и доброкачественных

заболеваний молочных желез*

*Печатается в сокращении.

**Ирина Викторовна Высоцкая**

Д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва. Член Общества онкологов-химиотерапевтов, Московского онкологического общества. Член правления Московского регионального отделения Российского общества онкомаммологов

**Виктор Павлович Летягин**

Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения опухолей молочных желез ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва. Член правления Российского общества онкомаммологов, член Московского регионального отделения Российского общества онкомаммологов

**Вячеслав Григорьевич Черенков**

Д.м.н., проф., руководитель отдела по инновационной, консультативной и научной работе ГОБУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Великий Новгород. Член правления Российского общества онкомаммологов

**Константин Павлович Лактионов**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва. Член Московского общества онкологов

**Игорь Дмитриевич Бубликов**

К.м.н., онколог высшей квалификационной категории, заместитель главного врача по медицинской части ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула. Член Российского общества онкомаммологов

Доброкачественные изменения молочных желез относятся к наиболее распространенным заболеваниям у женщин и включают в себя различные по клиническим, морфологическим и этиологическим признакам процессы.

Диффузные дисгормональные дисплазии молочных желез (мастопатии)

Самое распространенное доброкачественное заболевание молочных желез у женщин. Составляет 90 % маммологического потока. Частота встречаемости мастопатий в популяции соответствует 60–80 %, а среди женщин репродуктивного возраста, страдающих различными гинекологическими заболеваниями, достигает 35–90 % (Бурдина Л.М., 2007).

Причины мастопатии:

- фрустрирующие ситуации, которые присутствуют в жизни каждой современной женщины (неудовлетворенность семейным положением, конфликтные ситуации на работе, психоэмоциональные стрессы и др.). Невротические расстройства, психоэмоциональные стрессы приводят к дезинтеграции взаимосвязей между корой головного мозга и гипоталамической системой; нарушение регуляторных функций гипоталамуса нервной (вегетативной) и эндокринной системами организма влечет развитие дисфункции нижележащих уровней гормональной регуляции и оказывает негативное влияние на ткань молочной железы. У женщин, страдающих различными вариантами диффузной мастопатии, отмечается снижение парасимпатической реактивности и увеличение доли симпатико-адреналовой реактивности;

- факторы репродуктивного характера (малое количество заканчивающихся родами беременностей, большое количество аборт, возраст при беременности и родах, рождение крупного плода, длительность лактации или ее отсутствие, раннее менархе и позднее наступление менопаузы и др.);

- заболевания женской половой сферы, в первую очередь воспалительные процессы в органах малого таза;

- неблагоприятные факторы гинекологического анамнеза (нарушения менструального цикла, ановуляторное бесплодие, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, опухоли яичников). Гормональный дисбаланс в тканях молочной железы в сторону дефицита прогестерона сопровождается отеком и гипертрофией внутридольковой соединительной ткани, а пролиферация протокового эпителия приводит к обтурации протоков и образованию кист. Вследствие нарушения соотношения эстрогены/прогестерон у 97,8 % женщин репродуктивного возраста возникают дисгормональные дисплазии молочных желез; при дисфункциональных маточных кровотечениях

поражение молочных желез встречается в 56,7 % случаев, при вторичной аменорее — в 43,6 %; гиперпролактинемия является одной из причин эстроген-прогестинового дисбаланса;

- факторы сексуального характера (отсутствие или позднее начало половой жизни — в 30 лет и старше, пониженное либидо, дискомфорт в интимной жизни и др.);

- эндокринные нарушения (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, врожденная дисфункция коры надпочечников). У 64 % женщин с различными формами мастопатии наблюдается патология щитовидной железы; у больных с синдромом поликистозных яичников изменения в молочных железах регистрируются в 25 % случаев;

- гепатопатии: гипо- и диспротеинемии, развивающиеся при заболеваниях печени, снижают ее белково-синтетическую функцию, что приводит к повышению концентрации циркулирующих эстрогенов; отмечаются у 40–60 % женщин с дисгормональной молочной железой;

- генетическая отягощенность.

Считается, что степень риска развития рака молочной железы зависит от выраженности протоковой и внутридольковой пролиферации.

Диагностика мастопатии

Маммография. Н.И. Рожкова выделяет 5 форм диффузной мастопатии:

- диффузная мастопатия с преобладанием железистого компонента (аденоз);

- диффузная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента;

- диффузная мастопатия с преобладанием кистозного компонента;

- смешанная форма диффузной фиброзно-кистозной мастопатии;

- склерозирующий аденоз.

При кистозно-фиброзной мастопатии:

- структура желез неоднородна, хаотична, превалирует крупнопетлистая деформация стромы;

- соединительнотканый компонент усилен;

- фиброзные напластования на всем протяжении или на отдельных участках;

- границы железистого треугольника неровные за счет фиброизирования связок Купера;

- плотная структура треугольника перемежается с участками жировых включений, округлыми или продолговатыми уплотнениями.

При кистозной мастопатии:

- разнокалиберные овоидные или округлые тени кист;

- микрокисты (размером < 2 мм) на маммограммах могут не визуализироваться, за исключением мелких и обызвествленных.

Таблица 1. Варианты лечения диффузной мастопатии

Тяжесть симптомов	Гормональные нарушения отсутствуют	Есть гормональные нарушения
I фаза	В зависимости от причинно-следственной связи: базовая терапия, витаминотерапия, энзимотерапия, фитотерапия	Коррекция гормональных нарушений
II фаза	В зависимости от причинно-следственной связи: базовая терапия, витаминотерапия, энзимотерапия, фитотерапия	Коррекция гормональных нарушений
III фаза	В зависимости от причинно-следственной связи: базовая терапия, витаминотерапия, энзимотерапия, фитотерапия	Коррекция гормональных нарушений

При фиброзно-кистозной мастопатии:

- преобладают плотные соединительнотканые структуры в виде неоднородных напластований различной степени интенсивности;

- железистый и кистозный компоненты представлены в значительно меньшей степени, чем при предыдущем варианте;

- архитектура желез представлена очень плотными, почти гомогенными структурами (при высокой степени фиброза), которые с трудом поддаются дифференцировке.

При аденозе:

- неоднородные расплывчатые дольки, похожие на мелкие снежные комочки;

- величина и степень выраженности гиперплазированных долек могут варьировать не только у разных женщин, но и в пределах одной железы;

- узелки гиперплазии нередко перемежаются с жировыми структурами; это может наблюдаться в любом отделе молочной железы;

- участки аденоза могут сохраняться даже в постменопаузе.

При склерозирующем аденозе:

- определяются единичные, а чаще — множественные микрокальцинаты на фоне гиперплазированных плотных железистых долек;

- часто могут быть сгруппированы на небольшом участке, располагаясь только в одной железе, и напоминать таковые при раке;

- иногда визуализируются полулунные тени, характеризующие обызвествление жидкости в микрокистах.

Ультразвуковое исследование:

- разноэхогенность железистой ткани (с возможным локальным усилением кровотока в участках максимальной пролиферативной активности). В этих случаях обязательна пункционная биопсия под ультразвуковым контролем;

- утолщенные стенки протока с неровным контуром и карманообразными расширениями.

Для выбора адекватной тактики лечения принципиальным является:

- узловый процесс или диффузный;

- причины или комплекс факторов, повлекших возникновение заболевания;

- вариант фиброзно-кистозной мастопатии.

Негормональная (базовая) терапия диффузной фиброзно-кистозной мастопатии: коррекция диеты, психологическая коррекция, нормализация функционального состояния печени, желудочно-кишечного тракта, применение мочегонных средств, препаратов, улучшающих кровоснабжение, иммунокорректоров, адаптогенов и фитотерапия (табл. 1).

В комплексную терапию целесообразно включать: витамины (А, В, С, Е) в виде приема стандартных препаратов внутрь или инъекций в течение 1–2 мес, иногда повторно.

Энзимотерапия вобэнзимом. Основные эффекты: фибринолитический, противоотечный, противовоспалительный и анальгезирующий. Способствует снижению уровня холестерина — предшественника кетостероидов, превращающихся благодаря ароматазе в эстрогены.

Выбор лекарственных растений зависит от реализуемых в процессе их применения эффектов:

1) основные: нормализация работы эндокринной системы; непосредственное воздействие на очаг уплотнения; воздействие на иммунитет;

2) вспомогательные: лечение заболеваний щитовидной железы; регулирование и стабилизация процессов обмена; лечение заболеваний печени и желчного пузыря; устранение венозного застоя в малом тазу; ликвидация дисбактериоза кишечника; антидепрессивная и успокаивающая терапия; восполнение дефицита витаминов и минералов; активное выведение шлаков.

Мастодинон. Основные эффекты: допаминергический; нормализует повышенный уровень пролактина; включается в регулирующий круг гипоталамус—гипофиз—яичники; устраняет дисбаланс половых гормонов.

Показания к применению:

- фиброзно-кистозная мастопатия;

- предменструальный синдром: мастодиния (напряжение молочных желез), психическая лабильность, запоры, отеки, головная боль/мигрень;

- нарушения менструального цикла и/или бесплодие, вызванные недостаточностью желтого тела.

Препарат с успехом используется в целях устранения супрафизиологического повышения уровня

пролактина у девушек с мастодинией, предменструальным синдромом, нарушениями менструального цикла.

Рекомендуемый курс лечения: 30 капель или 2 таблетки 2 раза в день не менее 3 мес.

Циклодинон. Основные эффекты: снижает уровень пролактина; нормализует уровень половых стероидов; корректирует нарушения менструального цикла; купирует предменструальный синдром.

Рекомендуемый курс лечения: 40 капель или 1 таблетка 1 раз в день не менее 3 мес.

Индиол. Основные эффекты: регулирует метаболизм эстрогенов; тормозит патологическую пролиферацию; блокирует образование воспалительных цитокинов; активирует апоптоз трансформированных клеток.

Коррекция психоэмоционального статуса: седативные средства растительного происхождения (настойки валерианы, пустырника, пиона, пассифлоры и др.) в виде нативных или гомеопатических препаратов. В отличие от химических препаратов они не вызывают привыкания, повышения уровня пролактина, которое возможно при применении некоторых антидепрессантов и нейролептиков.

Гормональная терапия диффузной мастопатии

Чаще всего в терапии мастопатии применяют гестагены. Механизм действия гестагенов связан с угнетением гипофизарно-яичниковых связей и снижением стимулирующего пролиферацию действия эстрогенов на ткань молочных желез.

По данным разных авторов, эффективность гестагенов в терапии дисгормональной дисплазии молочных желез достигает 70 % (табл. 2).

Способы применения:

- примолют-норм — 5 мг/сут с 16-го по 25-й дни менструального цикла;
- дюфастон — 5–10 мг во II фазе цикла;

- утрожестан — 100 мг 2–3 раза в сутки с 17-го дня менструального цикла в течение 10–14 дней (курс лечения 3–6 циклов). Интравагинально утрожестан может применяться при наличии у пациентки гепатопатии.

Утрожестан особенно показан пациенткам с сочетанием фиброзно-кистозной мастопатии и аденомиоза, гиперплазии эндометрия и миомы матки.

В период менопаузы для лечения мастопатии гестагены обычно назначают в ритме постепенного уменьшения дозы: медроксипрогестерона ацетат 2–4 нед в начальной дозе 10 мг, затем 2–4 нед по 5 мг и затем по 5 мг 2–3 раза в неделю.

Есть ряд лимитирующих обстоятельств: системные эффекты гестагенов; противопоказания к их использованию (выраженные нарушения функции печени, тромбозы или сердечно-сосудистая патология в анамнезе). В этих случаях можно использовать местные гестагены — Прожестожель, который применяется в клинике с 1999 г.; стандарт использования: 2,5 мг геля на кожу каждой молочной железы непрерывно или с 16-го по 25-й дни цикла в течение 3 мес. Основной механизм: повышение концентрации прогестерона в ткани молочной железы, которая становится в 10 раз выше, чем в кровотоке.

Применение антигонадотропинов в целях коррекции симптомов диффузной фиброзно-кистозной мастопатии известно с 1990-х годов. С 1980-х годов при дисгормональных заболеваниях молочных желез начато применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Основной механизм — антигонадотропный: блокада гонадотропной функции гипофиза, подавление секреции лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и циклической активности яичников.

Применение бусерелина в дозе 100 мг/сут приводит к значительному снижению раздражительности и боли перед менструацией, улучшению течения дисгормональных

Таблица 2. Гормональная коррекция при диффузной дисгормональной дисплазии молочных желез

Вариант гормональных нарушений	Вариант коррекции
Гестагенная недостаточность	Гестагены (системные или местные при невозможности применения системных), комбинированные оральные контрацептивы
Гиперпластические процессы в органах репродуктивной системы	Гестагены, агонисты рилизинг-факторов или антигонадотропины (в зависимости от возраста, гистологических данных о сопутствующем процессе)
Аменорея различного генеза Контрацепция	Комбинированные оральные контрацептивы (в комбинации с антипролактиновыми препаратами (Мастодион, Циклодинон) или Прожестожелем при мастодинии в первые месяцы приема)
Гиперэстрогения	Гестагены, антиэстрогены, индиол, агонисты рилизинг-факторов или антигонадотропины (даназол, бусерелин) (в зависимости от возраста, гистологических данных о сопутствующем процессе)
Гиперпролактинемия	Антипролактиновые препараты в зависимости от уровня пролактина и клинической ситуации (достинекс, парлодел, бромкриптин, мастодион, циклодинон (при сопутствующих нарушениях менструального цикла))
Нарушение функции щитовидной железы	Консультация эндокринолога, патогенетическая терапия

заболеваний молочных желез у 75 % больных с миомой матки и 80 % больных с эндометриозом.

Терапию даназолом начинают с нагрузочной дозы 200–300 мг/сут в течение 2 мес, затем переходят на 100 мг ежедневно в течение 2 мес. В последующие 2 мес курса лечения препарат применяют с 14-го по 18-й дни цикла в дозе 100 мг. Показания: при сочетанной патологии в виде гиперпластических процессов в гениталиях и молочной железе, у женщин перименопаузального возраста используют агонисты гонадотропинов. При сохранном репродуктивном статусе эта группа является 2-й линией лечения в случаях неэффективности других видов терапии и непродолжительное время.

В конце 1970-х годов появились первые публикации, касающиеся использования антиэстрогенных препаратов для лечения фиброзно-кистозной мастопатии. Основной механизм: конкурентное связывание с эстрогенными рецепторами в органах-мишенях и препятствие образованию эстроген-рецепторного комплекса с эндогенным лигандом 17 β -эстрадиолом. В противоположность рецепторному комплексу эстрогена, рецепторный комплекс антиэстрогена не стимулирует синтез ДНК в ядре, а угнетает деление клетки.

В США применение гормональных контрацептивов ежегодно предупреждает госпитализацию по поводу мастопатии 20 000 женщин.

Применение низкодозированных оральных контрацептивов для лечения дисгормональных заболеваний молочных желез эффективно в 33,3–90,0 % случаев. Первым требованием, предъявляемым к этим препаратам, является низкая доза эстрогена (не более 0,035 мг этинилэстрадиола), вторым — высокая селективность гестагенов, третьим — наличие дополнительных профилактических эффектов.

Прием монофазных оральных контрацептивов хотя бы в течение года снижает риск возникновения мастопатий на 50–75 %.

При использовании оральных контрацептивов в продленном режиме частота масталгии снижается до 50 %.

Не рекомендуется прием оральных контрацептивов у женщин — носительниц мутаций генов *BRCA1* или *BRCA2*.

Основной механизм: подавление работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Основные лечебные эффекты: антиэстрогенный, антиандрогенный, прогестагенный. Иногда в первые месяцы приема препаратов масталгия и мастодиния могут усиливаться. Однако они самостоятельно купируются при продолжении терапии. В этой ситуации для купирования масталгии в первые месяцы, а также при появлении галактореи после дообследования (определение уровня пролактина, хорионического гонадотропина, ультразвуковое и цитологическое исследования) целесообразно включение в терапию мастодиона или циклодинона.

Антипролактиновые препараты. Основной механизм: подавление секреции пролактина посредством стимуляции рецепторов дофамина без влияния на нормальные уровни других гипофизарных гормонов.

Способы применения:

- парлодел 2,5 мг/сут в течение 4–6 мес;
- достинекс по 1 таблетке в неделю во II фазе менструального цикла.

Хороший эффект отмечается при их сочетании с пероральными контрацептивами.

Показания: масталгия, галакторея на фоне гиперпролактинемии (включая супрафизиологическую).

Узловая мастопатия чаще встречается у пациенток 30–50 лет. Узловые новообразования в молочных железах более четкие, чем при диффузной мастопатии. Образования в молочных железах могут быть одиночными и множественными, выявляться в одной или в обеих железах; определяются на фоне диффузной мастопатии (грубая дольчатость, зернистость, тяжесть, болезненность вне узла и выделения из сосков).

Современные методы диагностики — маммография, дуктография, пневмокистография, ультразвуковое исследование — позволяют детально охарактеризовать пальпируемое новообразование (киста, липома, фиброаденома, фиброз и т. д.).

Морфологические изменения. При узловой форме заболевания определяют те же изменения, что и при диффузной, но в участках уплотнений, пальпируемых как опухоль, изменения выражены более резко.

Пролиферирующий эпителий становится многослойным — сплошными пластами выполняет кисты и расширенные протоки или образует в них сосочковые разрастания, сохраняя однородный характер; в ряде случаев пролиферация эпителия выражена более резко, появляется некоторая полиморфность, укрупнение ядер, увеличение числа митозов; может наблюдаться прорыв мембраны и внедрение эпителия в окружающую строму. В последние годы эти изменения обозначаются *cancer in situ*.

Показана секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием.

Алгоритм обследования пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез

1. Осмотр клинициста → оценка данных визуализации → диффузный процесс или узловой.
2. При узловом процессе: биопсия → цитологическое исследование → хирургическое лечение (при необходимости).
3. При диффузном процессе: исследование гормонального статуса, биохимический анализ крови и т. д.
4. Консультация гинеколога, при необходимости — эндокринолога, гастроэнтеролога и т. д.

Основные варианты очаговой патологии, принципы их диагностики и лечения представлены в табл. 3.

Таблица 3. Диагностика и лечение очаговой доброкачественной патологии молочных желез

Патология	Диагностика	Лечение
Простая гиперплазия	Маммография: • асимметричное или неспецифическое уплотнение; • деформация паренхимы молочной железы; • микрокальцинаты. УЗИ: • очаговое утолщение железистой ткани; • сопутствующие очаговые изменения (папиллома, киста). МРТ: обычно картина неизмененной молочной железы	Биопсия + хирургическое лечение
Атипичная протоковая гиперплазия	Данные маммографии и УЗИ неспецифичны. МРТ: T1-изображение — усиление сигнала (линейное, очаговое, региональное), сходное со злокачественным процессом	Хирургическое лечение
Атипичная дольковая гиперплазия	Данные маммографии и УЗИ неспецифичны (микрокальцинаты, объемные образования, асимметричное уплотнение, деформация строения молочной железы)	Хирургическое лечение
Внутрипротоковая папиллома	Маммография: • при обычном исследовании часто не видны; • иногда определяются как неспецифическое скопление микрокальцинатов; • центральные папилломы: не обнаруживаются или асимметрично расширенные центральные протоки; субареолярный узелок или обызвествления; • периферические папилломы: округлые, овальные, дольчатые хорошо очерченные узелки или очаги обызвествлений. Оптимальный метод визуализации — дуктография: • расширенный проток + внутрипросветный дефект наполнения; • обтурация или деформация протока. УЗИ: • эктазия протоков; • внутрипротоковое мягкотканное образование; • округлое солидное, слегка гипоехогенное образование с четким контуром вблизи сосково-ареолярного комплекса	Необходимо цитологическое исследование отделяемого соска. Хирургическое лечение
Киста молочной железы	Маммография: • округлое, овальное или дольчатое образование низкой или средней плотности, с четким краем; • при обызвествлении наблюдается ободок в виде яичной скорлупы. Маммографически кисты хорошо визуализируются у пациенток с инволюцией ткани молочных желез. В молодом возрасте лучше выполнять УЗИ молочных желез! УЗИ: • хорошо очерченное анэхогенное образование округлой или овальной формы с эффектом заднего затенения; • иногда может быть гипоехогенной (осложненная киста); • при неоднородности содержимого от него может отмечаться эхо; • обычно наблюдается рефракция латеральных краев. МРТ: • T1 без контрастирования — ровный контур, низкая интенсивность сигнала; • T1 с контрастированием — нет усиления; • T2 — ровный контур, чрезвычайно высокая, гомогенная интенсивность сигнала	При визуализации крупных кист всегда показана аспирационная биопсия с цитологическим исследованием. Консервативное лечение показано при множественных кистах небольших размеров. Хирургическое лечение (секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием) показано при больших, активно накапливающих кистах. Аспирация с цитологическим исследованием и введением склерозирующих препаратов

Продолжение таблицы 3

Патология	Диагностика	Лечение
Галактоцеле	<p>Маммография:</p> <ul style="list-style-type: none"> хорошо отграниченное объемное образование; в боковой проекции возможно наличие уровня жир–жидкость; может сочетаться с жировым некрозом; имеет пятнистый вид, сходный с гамартомой. <p>УЗИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> данные часто неспецифичны; четкий контур и многокомпонентное содержимое гиперэхогенного характера. <p>Диагностике помогает пункционная биопсия под УЗИ-навигацией с цитологическим исследованием</p>	<p>Аспирация с цитологическим исследованием.</p> <p>Хирургическое лечение</p>
Аденома молочной железы	УЗИ- и маммографическая картина неспецифична и сходна с другими доброкачественными опухолями	Хирургическое лечение (секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием)
Фиброаденома молочной железы	<p>Маммография:</p> <ul style="list-style-type: none"> овальное, округлое, дольчатое объемное образование; по плотности ниже или соответствует окружающей паренхиме; может походить на кисту; в период менопаузы возможно обызвествление: от периферии к центру или полностью; атипичный внешний вид: неправильная форма, нечеткий контур (спикулы). <p>УЗИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> овальное, округлое, дольчатое объемное образование; гомогенное, низкой интенсивности, с внутренней эхогенностью, которая может быть неоднородной; часто с тонким эхогенным ободком и выраженным задним акустическим усилением; атипичный вид: неровные, микродольчатые края, задняя акустическая тень. <p>МРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> характерна овальная форма с ровными или дольчатыми границами; вариабельная картина усиления: отсутствие усиления или задержка – фиброз; сильное поглощение контраста – аденоматоз. <p>В возрасте женщины менее 30 лет необходимо начать с УЗИ молочных желез (сочетание клинического осмотра и данных сонографии может быть исчерпывающим); в возрасте после 30 лет можно использовать и маммографию. Необходимость биопсии зависит от клинических и лабораторных данных; возможность магнитно-резонансной маммографии в дифференцировке сомнительных рентгенологических и ультразвуковых данных ограничена</p>	<p>Возможно динамическое наблюдение.</p> <p>Хирургическое лечение – секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием; при фиброаденоматозе возможно выполнение подкожной мастэктомии с первичной маммопластикой имплантатами различных модификаций</p>
Фиброаденолипома (гамартома, липофиброаденома, аденолипофиброма)	<p>Маммография: «молочная железа в молочной железе» – объемное образование с четкой капсулой и различным сочетанием фиброзной, железистой и жировой ткани.</p> <p>УЗИ (различные эхогенность и эхоструктура определяются вариантом преобладающей ткани):</p> <ul style="list-style-type: none"> образование с четким контуром, гипоехогенное, хорошо сжимаемое; может быть изоэхогенным, гетерогенным, разделенным перегородками и содержать микрокальцификаты. <p>Из способов визуализации оптимальна маммография. Диагноз устанавливается в основном по результатам биопсии</p>	Хирургическое: секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием

Продолжение таблицы 3

Патология	Диагностика	Лечение
Липома молочной железы	<p>Маммография:</p> <ul style="list-style-type: none"> • инкапсулированное рентгенопрозрачное объемное образование; • хорошо виден контур; • могут присутствовать сферические обызвествления или спикулообразный контур при жировом некрозе; • иногда бывает деформация структуры прилежащих тканей молочной железы из-за их смещения. <p>УЗИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • хорошо сжимаемое образование; • если окружена железистой тканью — будет гипоехогенной; • поверхностная липома всегда более яркая по сравнению с окружающей жировой клетчаткой; • капсула может отражать эхо-сигнал; • акустическая тень может отмечаться при обызвествлении. <p>МРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1 без контрастирования: липома яркая; • после введения гадолиния не усиливается 	<p>Наблюдение.</p> <p>Удаление осуществляют в основном из косметических соображений</p>
Листовидная опухоль	<p>Маммография:</p> <ul style="list-style-type: none"> • плотное, с ровными краями или дольчатое округлое или овальное объемное образование; • иногда встречаются микрокальцинаты. <p>УЗИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • овальное образование с четкими, ровными контурами (возможно использование конвексного датчика при большом объеме опухоли); • часто отмечаются кистозные включения, которые более гетерогенны, чем обычные фиброаденомы. <p>Очень показательны данные в режиме цветного доплеровского картирования.</p> <p>МРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1 и T2 без контрастирования — неспецифическое большое дольчатое объемное образование; • T1 с контрастированием — дольчатое объемное образование без вымывания контраста. <p>Для дифференциальной диагностики используется радионуклидное исследование ^{99m}Tc.</p> <p>При злокачественной листовидной опухоли накопление радиофармпрепарата определяется на ранних и поздних изображениях, а при доброкачественной — только на ранних.</p> <p>Цитологический метод в диагностике листовидной опухоли информативен только в 30 % случаев</p>	<p>При доброкачественной листовидной опухоли и небольших ее размерах показана секторальная резекция со срочным гистологическим исследованием.</p> <p>Энуклеация даже при небольших размерах недопустима (частота местных рецидивов после секторальной резекции — 20 %, а после энуклеации — 100 %).</p> <p>При больших опухолях, деформирующих молочную железу, показана мастэктомия без лимфаденэктомии с маммопластикой.</p> <p>При злокачественных листовидных опухолях мастэктомия сочетается с системной терапией</p>
Очаговый фиброз	<p>Маммография:</p> <ul style="list-style-type: none"> • объемное образование округлой, овальной или дольчатой формы; • контуры могут быть вариabельны; • асимметричное уплотнение. <p>УЗИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • объемное образование вариabельной формы, контуры которого могут быть от четких до плохо определяемых; • гипоехогенное образование с центральной плотностью — «облако»; • изо- или гетерозохогенное образование; • задняя акустическая тень или заднее акустическое усиление; • акустическая тень без образования 	<p>Лечение зависит от интерпретации данных визуализации и гистологических находок от биопсии</p>

Окончание таблицы 3

Патология	Диагностика	Лечение
<p>Аденозы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • склерозирующий аденоз; • радиальный рубец; • аденоз с расширением концевых отделов; • микрогланулярный; • апокриновый; • миоэпителиальный аденоз. <p>Наиболее частой формой является склерозирующий аденоз</p>	<p>Маммография (данные в целом неспецифичны):</p> <ul style="list-style-type: none"> • различного характера микрокальцинаты; • структурные перестройки ткани молочной железы; • хорошо отграниченное или со спикурообразными контурами объемное образование. <p>УЗИ (выполняется после маммографии при выявлении объемного образования):</p> <ul style="list-style-type: none"> • в целом неспецифично; • образование неправильной формы с хорошо очерченными краями; • может присутствовать задняя акустическая тень. <p>МРТ (с контрастированием): визуализируемые образования трудно отличимы от паренхимы.</p> <p>Процедурой, определяющей диагноз, является core-биопсия или эксцизионная биопсия</p>	<p>Эксцизионная биопсия или секторальная резекция</p>
<p>Радиальный рубец часто сочетается с дольковым и протоковым преинвазивным раком или с тубулярной карциномой</p>	<p>Маммография:</p> <ul style="list-style-type: none"> • деформация структур; • образование с неровными/шиповидными контурами. <p>УЗИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • картина может быть неспецифичной; • может быть похожа на злокачественный процесс; • может присутствовать задняя акустическая тень 	<p>Наблюдение, если при биопсии (core-биопсия, стереотаксическая биопсия) не обнаружено признаков злокачественности.</p> <p>Резекция молочной железы, если обнаружены фокусы атипической гиперплазии или преинвазивного рака</p>
Жировой некроз	<p>Маммография:</p> <ul style="list-style-type: none"> • объемное образование; • уплотнение в виде полосы; • жировая киста; • обызвествление ветвящееся или угловатое, скорлупообразное. <p>УЗИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • неправильной формы, вариабельной эхогенности образование; • часто обычных для кисты артефактов не отмечается. <p>Для верификации тонкоигольная биопсия не подходит, так как очень мало клеточного материала (вплоть до его полного отсутствия)</p>	В зависимости от данных биопсии, возможно наблюдение
<p>Опухолоподобные процессы.</p> <p>Наибольшее клиническое значение имеют:</p> <ul style="list-style-type: none"> • воспалительная псевдоопухоль; • эктазия протоков; • гинекомастия 	<p>Маммография: могут наблюдаться рентгенопоглощающие ретроареоларные структуры с обызвествлениями (пунктирные или стержневидные).</p> <p>УЗИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • расширение субареоларных протоков; • анэхогенная жидкость в протоках или детрит. <p>МРТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2 — яркие, содержащие жидкость структуры; • T1 с контрастированием — интенсивность меньше, чем в норме (в зоне соска). <p>Биопсия показана при подозрении на злокачественный процесс по клинико-ультразвуковым данным</p>	Консервативное

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование; МРТ — магнитно-резонансная томография

Рак яичников: новые акценты лечения больных с платиночувствительными рецидивами

А.Г. Кедрова^{1,2}, А.Г. Никитин³, В.В. Косый¹, М.В. Юрова⁴

¹Онкологическое отделение ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
²кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³лаборатория генетики ФГБУ «ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»; Россия, 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Анна Генриховна Кедрова kedrova.anna@gmail.com

В статье освещена основная современная стратегия лечения больных с платиночувствительными рецидивами серозного рака яичников (РЯ) высокой степени злокачественности, рака маточной трубы и первичного перитонеального рака. Общность этих опухолей обусловлена одинаковым целомическим типом эпителия мезодермального происхождения этих тканей из рудиментов мюллеровых протоков, а также схожестью путей канцерогенеза: потеря или инактивация опухолевого супрессора p53, выпадение функции белков BRCA1 и BRCA2 — контроллеров репарации ДНК и целостности генома. В 10–15 % случаев РЯ и в 30–40 % случаев его платиночувствительных рецидивов выявляются мутации генов BRCA1/2. Особая роль в лекарственной терапии BRCA-ассоциированного РЯ принадлежит препаратам платины и ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Актуальным является обсуждение клинических аспектов, связанных с вышеуказанными особенностями таких больных. Расширение возможностей для персонализированного подхода к лечению, основанного на знании молекулярно-генетического подтипа рака, позволяет дополнить клиническое значение принципа выбора терапии рецидивов на основе длительности безрецидивного периода. Поиск мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у всех больных РЯ позволит выделить группу пациенток с рецидивами, нуждающихся в возобновлении терапии препаратами платины и продолжении лечения олапарибом в поддерживающем режиме. В этих случаях пероральный препарат Линпарза (олапариб) по 400 мг 2 раза в день позволяет увеличить медиану безрецидивной выживаемости почти на 7 мес. Доказанный долгосрочный клинический эффект и хорошая переносимость олапариба больными с мутациями в генах BRCA1/2 вводят препарат в клиническую практику онколога, а генетическое обследование пациенток на наличие мутаций BRCA1/2 приобретает важное клиническое значение.

Ключевые слова: серозный рак яичников высокой степени злокачественности, химиотерапия, платиночувствительные рецидивы рака яичников, BRCA-ассоциированный рак яичников, генетика рака яичников, семейный рак яичников, олапариб, ингибиторы PARP

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-53-61

Ovarian cancer: new accents treatment of patients with platinum-sensitive relapses

A.G. Kedrova^{1,2}, A.G. Nikitin³, V.V. Kosy¹, M.V. Yurova⁴

¹Department of Oncology, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training, Federal Biomedical Agency of Russia; 91 Volokamskoye Shosse, Moscow, 125371, Russia;

³Laboratory of Genetics, Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Cares and Medical Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow, 115682, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

The article discussed the main treatment strategy for patients with platinum-sensitive relapsed the high-grade serous cancer of the ovaries, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. The commonality of these tumors is caused by the same type of coelomic epithelium of mesodermal origin of the rudiments of Müllerian ducts, as well as similarities in the ways of carcinogenesis: the loss or inactivation of the tumor suppressor TP53, loss of function of proteins BRCA1 and BRCA2 — the controllers of DNA repair and genome integrity. Platinum drugs and PARP inhibitors have priority in treatment — “BRCA-associated” cancers. Maintenance monotherapy with the PARP inhibitor olaparib after platinum prolonged by 7 months progression-free survival. Olaparib will be to benefit patients with a BRCA mutation. Search mutations in the genes BRCA1 and BRCA2 of all high-grade ovarian cancer patients, allow to allocate patients with relapses requiring therapy resumed platinum drugs and continued the PARP inhibitor olaparib. In these cases, Lynparza (olaparib) 400 mg twice daily, as maintenance treatment

in patients with platinum-sensitive relapse who had received two or more platinum-based regimens and who had a partial or complete response to their most recent platinum-based regimen and with BRCA-mutation have the greatest likelihood of benefiting from olaparib maintenance treatment.

Key words: high grade serous ovarian cancer, chemotherapy, platinum-sensitive relapse, BRCA-associated ovarian cancer, ovarian cancer genetics, hereditary ovarian cancer, olaparib, PARP inhibitors

Введение

Такая гетерогенная группа опухолей, как рак яичников (РЯ), уже на протяжении более 30 лет ассоциируется с незначительными успехами по отдаленным результатам лечения, несмотря на стабильные цифры заболеваемости. Так, в России ежегодно заболевают около 12,5 тыс. женщин, в США – более 21 тыс. [1, 2]. С 1992 г. во многих странах мира существует тенденция к снижению заболеваемости РЯ, максимально доходящая до 0,9 % в год, а также смертности – 2 % в год [1]. Возможно, это связано с расширением применения гормональных контрацептивов и ростом числа операций с удалением или перевязкой маточных

труб. Пятилетняя выживаемость больных РЯ до сих пор составляет около 45 %, а пациенток, перешагнувших 10-летний рубеж, не более 15 % [1]. Возможности адаптации к новой терапии опухолей яичников сегодня рассматриваются исходя из нескольких путей канцерогенеза: 2 типа серозных опухолей яичников и муцинозные, эндометриоидные, светлоклеточные типы рака (рис. 1) [3, 4].

На сегодняшний день серозные карциномы яичников принято разделять на агрессивные (серозные карциномы высокой степени злокачественности, 8461/3) и медленно растущие (серозные карциномы низкой степени злокачественности, 8460/3). При этом

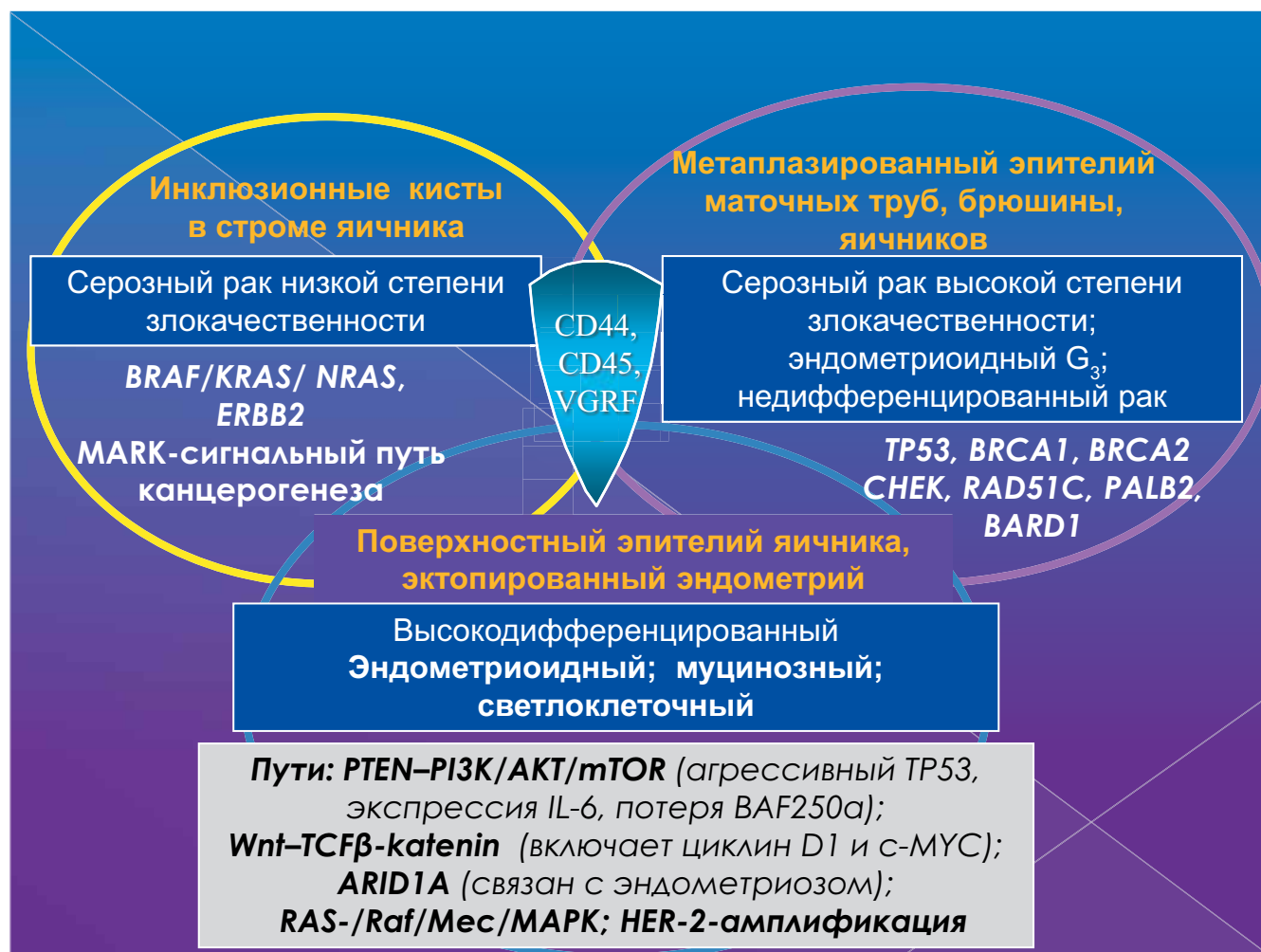


Рис. 1. Гетерогенность рака яичников, связанная с различными путями канцерогенеза

среди типов светлоклеточного, эндометриоидного (G_1) и муцинозного РЯ остается много нерешенных вопросов, связанных с особенностями канцерогенеза (см. таблицу). Современные данные позволяют предположить, что большинство подтипов РЯ развиваются вне яичника, а затем измененные клетки мигрируют в яичник и полностью захватывают орган. Так, при выключении гена *BRCA1* экспериментально был продемонстрирован фенотип быстрого старения эпителия

фаллопиевых труб с гиперэкспрессией p53 в еще неизмененных тканях (рис. 2) [5]. Иногда достаточно одной универсальной мутации *TP53*, чтобы привести к гиперплазии клеток с формированием иммуносупрессивной популяции клеток в микросреде и способствовать распространению популяции клеток с мутацией [6]. Серозный РЯ высокой степени злокачественности является генетически нестабильной опухолью, характеризуется разнообразными гистоморфологическими

Особенности подтипов рака яичников

Гистологический тип	Степень злокачественности	Частота, %	Патогенез	Происхождение клеток	Предрак	Соматические мутации	Тип рака яичников
Бренера [7]	G_1 (низкая)	< 1	Последовательный	Маточные трубы	Начальные опухоли Бренера	<i>KRAS, PIK3CA</i>	I
Муцинозный [8, 9] Маркеры: гиперэкспрессия Matriptase, Ki-67 < 15 %; сниженная экспрессия TP53, mezothelein, WT1, PAX8, CA-125, HE4, K-cadherine		5	Последовательно/спонтанно	Нет достоверных данных	Муцинозная аденома/ атипичная опухоль; тератома/ эндометриоз	<i>BRAF, KRAS, RNF43, TP53</i>	I
Светлоклеточный [10] Маркеры: гиперэкспрессия PAX8, p21, SLP1, CA-125, Ki-67 < 10 %; сниженная экспрессия TP53, ER, PR, WT1		5	Последовательно	Эндометрий	Эндометриоз; аденофиброма с атипичными клетками	<i>ARID1A, KRAS, PIK3CA, PPP2R1A</i>	I
Эндометриоидный [11] Маркеры: гиперэкспрессия ER, PR, HE4, mezothelein, MMP7, CA-125, HE4, TROP2, Matriptase, Ki-67 < 10 %; сниженная экспрессия: TP53, WT1, PAX8	G_1 (низкая)	10	Последовательно	Эндометрий	Эндометриоз; аденофиброма с атипичными клетками	<i>CTNNB1, KRAS, MLH2, MLH6, MSH1, PIK3CA, PTEN</i>	I
	G_2 – G_3 (высокая)		Последовательно	Эндометрий	Эндометриоз; аденофиброма с атипичными клетками	<i>PPP2R1A, TP53, ARID2</i>	II
Серозный [12, 13]	G_1 (низкая) Маркеры: гиперэкспрессия WT1, CA-125, ER, PR, PAX8, SLP1, mezothelein, TROP2, Ki-67 < 3 %; сниженная экспрессия TP53 и p21	5	Последовательно	Маточные трубы, поверхностный эктопированный эпителий яичника	Серозная пролиферирующая цистаденома/серозная атипичная цистаденома	<i>KRAS, BRAF, NRAS, ERBB2</i>	I
	G_2 – G_3 (высокая) Маркеры: гиперэкспрессия WT1, TP53, mezothelein, CA-125, ER, HE4, SLP1, IGF2, K-cadherine, PAX8, TROP2, Ki-67 > 20 %; сниженная экспрессия p21 и PR	70	Спонтанно	Маточные трубы	Отсутствие предрака — серозная интраэпителиальная карцинома маточной трубы	<i>BRCA1, BRCA2, TP53</i>	II

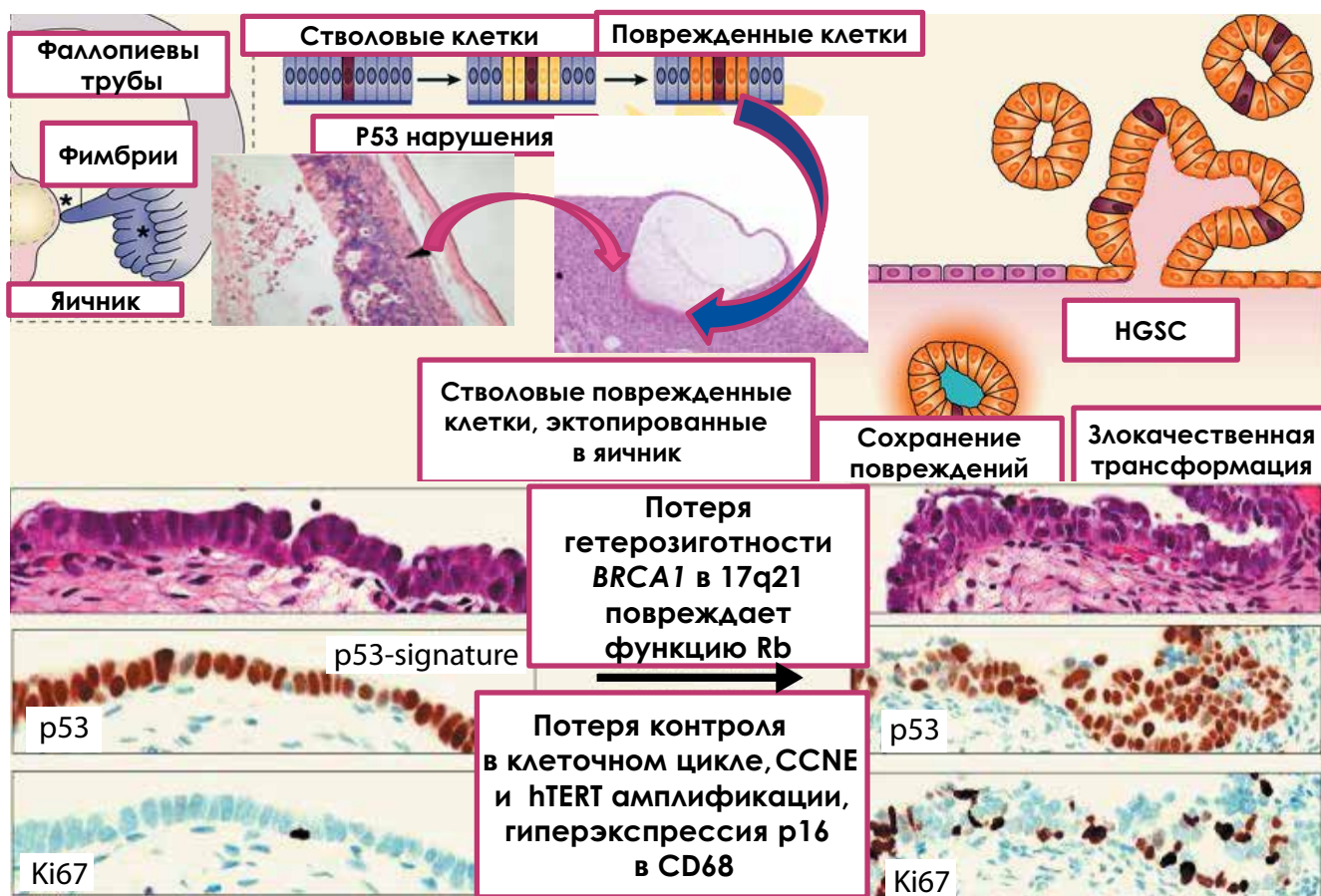


Рис. 2. Формирование серозного рака яичников высокой степени злокачественности (HGSC)

полиморфизмами, высокой скоростью митоза и экспрессией биомаркеров.

Поэтому в клинической практике врачи часто пользуются не только морфологической классификацией, но и данными молекулярного профилирования опухоли. Дуалистичная система классификации опухолей яичников: I и II типы включают как критерий молекулярный профиль подтипов новообразований. I тип неоплазий обычно диагностируется на ранних стадиях болезни и имеет хороший клинический прогноз. Опухоли II типа встречаются в 75 % всех случаев злокачественных новообразований яичников, протекают более агрессивно и, как правило, имеют большое распространение в брюшной полости; в таких неоплазиях есть нарушения гомологичной рекомбинации ДНК, что приводит к нестабильности генома. Таким образом, мутации в семействах генов *BRCA1/2*, *CHEK* или *RAD5* [14] вызывают быстрое накопление генетических ошибок, что увеличивает риск рака. Мутации генов *BRCA1/2* ответственны примерно за 80–90 % случаев семейного рака молочной железы и РЯ. Однако в патогенезе серозного РЯ высокой степени злокачественности встречаются как наследуемые мутации *BRCA1/2*, так

и соматические, возникшие непосредственно в ткани опухоли (рис. 3).

При развитии *BRCA1*- или *BRCA2*-ассоциированных раков возникает инактивация обеих копий гена в одной клетке, что приводит к потере функции белков *BRCA1/2* и к накоплению повреждений ДНК. Гены *BRCA1* и *BRCA2* кодируют ядерные фосфопротеины, которые играют важную роль в поддержании стабильности генома, действуя как опухолевые супрессоры, и в сочетании с другими генами (*BRIP1*, *RAD51C* и *RAD51D*) участвуют в восстановлении двуниевых повреждений ДНК. Они являются неотъемлемой частью ремонтного пути — гомологичной рекомбинации, где функционируют в качестве каркаса для крупного белкового комплекса. При выпадении функции гена *BRCA1* двуниевые разрывы ДНК ремонтируются за счет аварийного пути — нехомологичного концевое присоединения, ведущего к ошибкам в последовательности ДНК. Такой путь в случаях дефицита *BRCA* приводит к нестабильности генома и появлению микромутаций, например, самая частая микроделеция *BRCA1 c.5266dupC (5382insC)* вызывает сдвиг рамки считывания, нарушение последовательности аминокислот и появление преждевременного

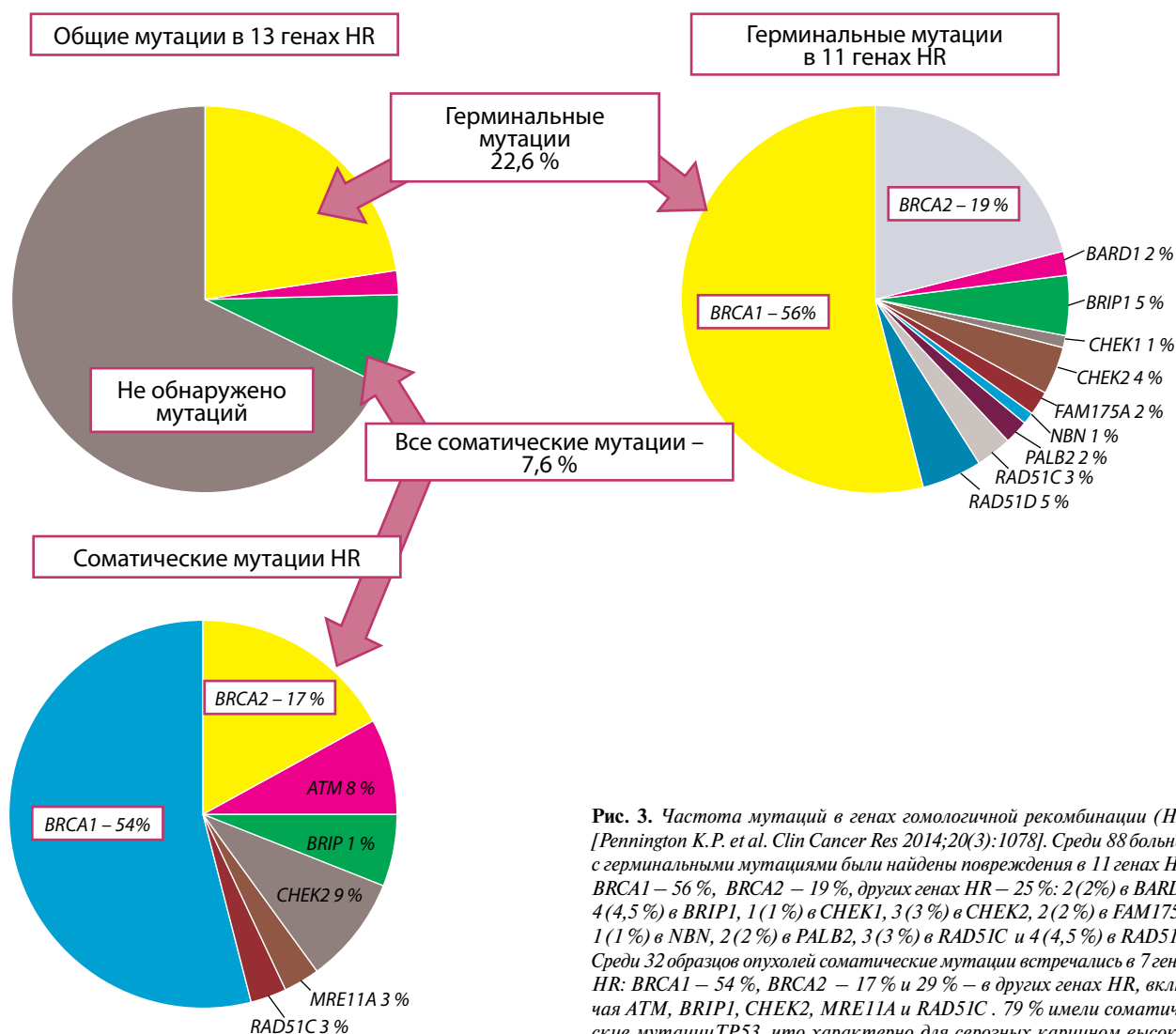


Рис. 3. Частота мутаций в генах гомологичной рекомбинации (HR) [Pennington K.P. et al. Clin Cancer Res 2014;20(3):1078]. Среди 88 больных с герминальными мутациями были найдены повреждения в 11 генах HR: BRCA1 – 56 %, BRCA2 – 19 %, других генах HR – 25 %: 2 (2 %) в BARD1, 4 (4,5 %) в BRIP1, 1 (1 %) в CHEK1, 3 (3 %) в CHEK2, 2 (2 %) в FAM175A, 1 (1 %) в NBN, 2 (2 %) в PALB2, 3 (3 %) в RAD51C и 4 (4,5 %) в RAD51D. Среди 32 образцов опухолей соматические мутации встречались в 7 генах HR: BRCA1 – 54 %, BRCA2 – 17 % и 29 % – в других генах HR, включая ATM, BRIP1, CHEK2, MRE11A и RAD51C. 79 % имели соматические мутации TP53, что характерно для серьезных карцином высокой степени злокачественности

стоп-кодона в мРНК, что прекращает продукцию необходимого полнофункционального белка.

Огромную роль в жизни клетки играет также механизм восстановления одностранных разрывов – путь базовой эксцизионной репарации, где ключевое значение имеет фермент поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP). Если в клетке выключить оба основных механизма репарации ДНК (восстановление двустранных разрывов и восстановление одностранных разрывов), то она погибнет, и поэтому пациенты, у которых в клетках опухоли не могут восстанавливаться двухцепочечные разрывы ДНК, при наличии мутаций генов BRCA1/2 извлекут наибольшую выгоду из ингибиторов PARP, выключающих второй путь репарации (рис. 4). Знание молекулярных путей канцерогенеза РЯ, точная диагностика на наличие мутаций генов BRCA1 и BRCA2 позволяют выбирать эффективную терапию и в конечном счете увеличивать продолжительность жизни больных.

Больные РЯ и раком молочной железы с обнаруженными мутациями в генах BRCA1/2 имеют хорошую чувствительность опухоли к химиотерапии препаратами платины (81 %) [15, 16] и ингибиторами PARP [17, 18] (рис. 5).

В российской популяции среди здоровых женщин носители частых мутаций встречаются в 0,1 % случаев, у больных раком молочной железы мутированный ген находят в 5–10 % наблюдений, а среди пациенток с РЯ частота мутаций достигает 15–20 % [19]. Эти больные хорошо отвечают на химиотерапию препаратами платины, выигрывают от интраперитонеального введения препаратов (рис. 6) и в целом имеют более благоприятный прогноз [20].

Данные о 80 % эффективности препаратов платины с хорошей безрецидивной выживаемостью у славянских женщин – носительниц BRCA-мутаций, больных раком молочной железы, были впервые опубликованы S.J. Isakoff и соавт. [21]. При этом многие

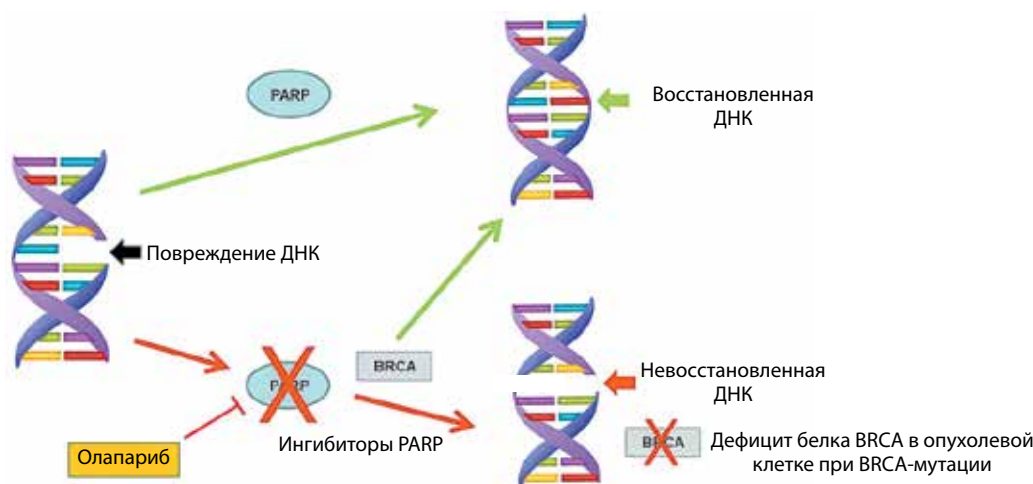


Рис. 4. Механизм действия ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы

клиницисты отмечали различную эффективность карбоплатина и цисплатина, хорошую чувствительность к митомицину С, гемцитабину и антрациклинам, но минимальное преимущество в ответе на таксаны [22–25]. Возможно, «недостаточные» функциональные возможности систем репарации ДНК в клетке опухоли требуют дальнейшего изучения для новых клинических рекомендаций. Продолжающиеся многочисленные исследования ингибиторов PARP показывают, что наиболее чувствительная к ним когорта больных — это пациентки, получавшие ранее эффективную платиновую терапию [20, 26]. Ответ на ингибиторы PARP был достоверно выше при лечении опухолей с потерей функции *BRCA* [27]. Работы по изучению лечения больных РЯ с платиночувствительным рецидивом, который определялся как рецидив, возникший в сроки более 6 мес после окончания предшествующего платиносодержащего режима ремиссии болезни, показали, что каждый последующий рецидив возникает через более короткий временной интервал и эффективность лечения быстро падает. Крупные исследования OCEANS (Ovarian Cancer Study Comparing Efficacy and Safety of Chemotherapy and Anti-Angiogenic Therapy in Platinum-Sensitive Recurrent Disease), AURELIA (Avastin Use in Platinum-Resistant Epithelial Ovarian Cancer), TRINOVA-1,2,3 основывались на критерии выбора последующей терапии — платиночувствительности опухоли, рассчитанной по бесплатиновому интервалу. Эти протоколы показали эффективность антиангиогенной терапии (бевацизумаб) совместно с платиновыми и неплатиновыми комбинациями. В настоящее время бевацизумаб одобрен Food and Drug Administration (FDA) в комбинации с карбоплатином и паклитакселом и с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом для лечения платиночувствительных рецидивов распространенного РЯ у больных с неблагоприятным прогнозом лечения

[28, 29]. Однако выбор терапии на основании молекулярных особенностей опухоли сегодня кажется более правильным, так как персонализированная терапия позволяет достигать более высоких результатов и в конечном счете приводить к улучшению выживаемости [30–32]. Опухоли высокой степени злокачественности: серозная (G_2 – G_3) и эндометриоидная аденокарцинома (G_3) с учетом частых мутаций в генах *TP53* и *BRCA1/2* требуют другого подхода, в частности таргетных препаратов из группы ингибиторов PARP. Нарушение восстановления ДНК и создание ситуации «синтетической летальности» (см. рис. 4), избирательное действие только на клетки с утраченными функциями *BRCA* показывают, что ингибиторы PARP имеют большую перспективу в качестве поддерживающей терапии после препаратов платины (см. рис. 5). Препарат олапариб, как первый наиболее изученный из группы ингибиторов PARP, показал свою максимальную эффективность у пациенток с врожденными мутациями и соматическими опухолевыми мутациями *BRCA1/2*. Механизм действия малой молекулы ингибитора PARP состоит в блокировании PARP и фиксации ее к месту однонитевых разрывов, что приводит в дальнейшем к образованию и накоплению также и двунитевых разрывов в фазу репликации ДНК, что вызывает избирательную опухолевую клеточную гибель при наличии дефицита белка *BRCA1/2* при мутациях этих генов [33]. Олапариб является ингибитором PARP, одобренным для клинического применения. Его первоначальное изучение в монотерапии распространенных солидных опухолей продемонстрировало преимущество при лечении всех больных с опухолями, имеющих нарушения гомологичной рекомбинации за счет дефектов генов *BRCA1/2* (см. рис. 3). Последующие работы показали высокое преимущество препарата в качестве поддерживающей терапии для больных с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного

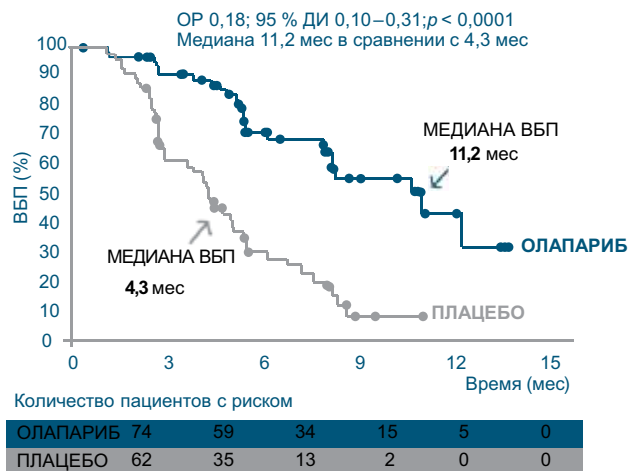


Рис. 5. Включение препарата олапариб в схему лечения значительно повышает выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией *BRCA1/2* (исследование 19) [18]: в сравнении с применением плацебо увеличение медианы ВБП составляет 6,9 мес, уменьшение риска прогрессирования заболевания или смерти — 82 %

серозного РЯ — увеличение выживаемости без прогрессирования на 7 мес по сравнению с плацебо [18]. Олапариб получил ускоренное одобрение также от FDA для основной монотерапии у сильно предлеженных больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ, которые получали 3–4 линии химиотерапии. Сегодня изучаются комбинации олапариба с другими препаратами: антиангиогенными, иммунотерапевтическими. Таким образом, модель пациентки, нуждающейся в лечении препаратом олапариб (Линпарза, производитель Астразенека, Великобритания), — это больная с наличием герминальной или соматической мутации *BRCA1/2* при серозном высокозлокачественном РЯ, раке маточных труб или первичном перитонеальном раке, получившая платиносодержащее лечение по поводу платиночувствительного рецидива с эффектом (полный или частичный ответ). В качестве клинического примера приводим 2 наблюдения.

Пациентка С., 45 лет, семейного онкологического анамнеза не имеет. Общее состояние по шкале Eastern

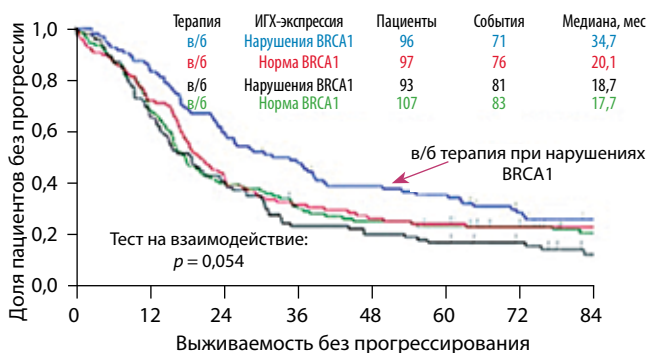
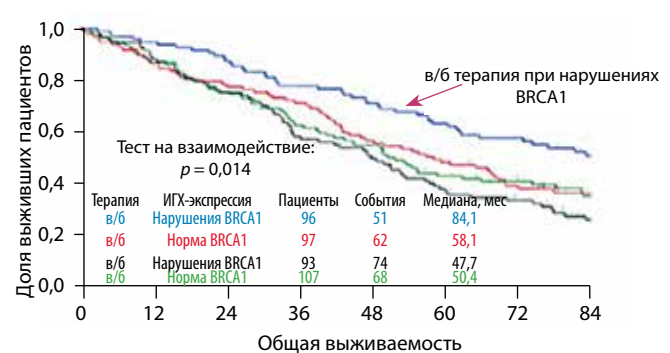


Рис. 6. Анализ эффективности внутрибрюшинной (в/б) и внутривенной химиотерапии у больных с дефицитом белка *BRCA1* [Lesnock J.L. et al. *Br J Cancer* 2013;108(6):1231–7]

Cooperative Oncology Group (ECOG) 0, индекс массы тела 28 кг/м^2 , сопутствующей патологии не обнаружено. **Анамнез:** более 10 лет беспокоили нерегулярные менструации, причину не искали, лечение не получала. В сентябре 2015 г. обратилась к гинекологу, при осмотре в области малого таза обнаружено объемное пальпируемое образование размером $> 8 \text{ см}$. По данным ультразвуковой томографии выявлена миома матки до $2,7 \text{ см}$ и 2 новообразования: в проекции левых придатков — $8,4 \times 7,2 \times 6,9 \text{ см}$, правых — до $4,8 \times 3,9 \times 5,6 \text{ см}$, также определялась свободная жидкость в брюшной полости до 1 л. Маркер CA-125 — 119 МЕ/мл, HE4 — 172 МЕ/мл. При обследовании желудочно-кишечного тракта, молочных желез, органов грудной клетки дополнительных образований не обнаружено. 05.10.2015 выполнена диагностическая лапароскопия, при которой визуализированы двусторонние опухоли яичников до 8 см, папиллярные разрастания опухолевой ткани по брюшине таза и в области правой маточной трубы. С участков брюшины и маточной трубы взята биопсия для выполнения срочного гистологического исследования. **Гистологическое заключение:** серозная аденокарцинома яичников высокой степени злокачественности. Операция продолжена в объеме срединной лапаротомии. Экстирпация матки с придатками. Удаление большого сальника (R0). Ревизия забрюшинного пространства (N0). Установка порт-системы Celsite® Peritoneal J203 (B BRAUN) для проведения внутрибрюшинной химиотерапии.

Плановое гистологическое исследование подтвердило данные срочного гистологического заключения: серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности T2bN0M0; лейомиома матки. В послеоперационном периоде проведен курс химиотерапии: 1-й день — паклитаксел внутривенно (в/в) $135 \text{ мг/м}^2/3 \text{ ч}$, 2-й день — цисплатин интраперитонеально 75 мг/м^2 и 8-й день — паклитаксел интраперитонеально 60 мг/м^2 . На основании высокозлокачественного подтипа РЯ по данным гистологического заключения и молодого возраста пациентки выполнен генетический анализ крови на наличие основных наследуемых мутаций в генах *BRCA1*: 185delAG, 2080delA, 300T>G, 3875delGTCT,



4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA и BRCA2 — 6174delT. Обнаружена наиболее частая среди людей славянского происхождения мутация с.5382insC гена BRCA1. Решено было проводить внутривенную химиотерапию 1 препаратом — цисплатином в дозировке 100 мг/м² каждые 3 нед. Всего проведено 6 курсов. Окончание лечения — февраль 2016 г. Последняя дата обследования — 02.11.2016, признаков рецидива болезни нет, ремиссия 9 мес. В случае выявления рецидива опухоли лечение будет продолжено препаратами платины с последующей поддерживающей терапией Линпарзой 400 мг × 2 раза в сутки (при достижении объективного эффекта — переход на платиносодержащую терапию), тогда будет получен максимально возможный выигрыш в отдаленном прогнозе для больной. Линпарза является мощным ингибитором ферментов PARP-1, PARP-2, PARP-3, требующихся для восстановления однонитевых разрывов ДНК. Блокировка репарации ДНК за счет ингибирования PARP приводит к двунитевым разрывам молекулы ДНК, и при отсутствии BRCA-восстановления в опухолях с мутациями BRCA1/2 повреждения становятся необратимыми, т. е. опухолевая клетка погибает.

Пациентка Н., 71 года, семейного онкологического анамнеза не имеет. Общее состояние по шкале ECOG 2, индекс массы тела 36 кг/м², сопутствующая патология: гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен нижних конечностей, постинфарктный кардиосклероз. **Анамнез:** с октября 2012 г. появились боли в животе, стало тяжелее дышать. При обследовании выявлен выраженный асцит до 10 л и образования в области придатков матки размерами до 15–18 см. СА-125 — 4856 МЕ/мл. **Клинический диагноз:** РЯ Т3сNxM0. 06.10.2012 выполнен лапароцентез, эвакуировано 11 л серозной жидкости, получены клетки серозной аденокарциномы в асците, с целью уменьшить накопление асцитической жидкости внутривенно введено 100 мг цисплатина. После полного кардиологического и онкологического обследования больной выполнено стентирование 3 коронарных артерий и лечение начато с 3 курсов неоадьювантной химиотерапии: в/в паклитаксел 135 мг/м²/3 ч в 1-й день и в/в карбоплатин АUC 5. Отмечено падение СА-125 до 830 МЕ/мл, положительная динамика по данным ультразвуковой томографии. 13.03.2013 выполнена операция: экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника, резекция опухоли R1 (остаточный

компонент в ректосигмоидном отделе толстой кишки размером до 1,5–2,0 см). **Гистологическое заключение:** серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности с признаками лечебного патоморфоза опухоли II–III степени.

В послеоперационном периоде проведено 4 курса химиотерапии: в/в паклитаксел 135 мг/м²/3 ч в 1-й день + в/в карбоплатин АUC 5. Достигнут полный регресс опухоли, ремиссия продлилась 11 мес. 09.05.2014 выявлен рецидив в ректосигмоидном отделе толстой кишки 2,55 × 3,4 см, СА-125 — 116 МЕ/мл. Пациентка обследована на наличие герминальных мутаций BRCA1/2, выявлена мутация 2080delA в гене BRCA1. С учетом наличия мутации лечение платиночувствительного рецидива РЯ проводилось по схеме: в/в гемзар 100 мг/м² в 1-й и 8-й дни и в/в цисплатин 75 мг/м² в 1-й день. Всего проведено 5 курсов терапии, лечение переносила тяжело, дважды отмечалась фебрильная нейтропения. В сентябре 2014 г. зафиксирована полная ремиссия рецидивной опухоли. СА-125 — 8 МЕ/мл. В апреле 2015 г., через 7 мес, выявлено повышение СА-125 до 157 МЕ/мл и по данным ультразвуковой томографии асцит до 1 л с мелкой опухолевой диссеминацией, от 0,5 до 1,5 см по брюшине малого таза, всего 3–4 депозита (метастаза). Учитывая нормальное функциональное состояние больной (ECOG 0–I), лечение продолжено препаратами платины: цисплатин 75 мг/м² каждые 21 день. Проведено 5 курсов терапии с эффектом. В октябре 2015 г. достигнута ремиссия: СА-125 — 12 МЕ/мл, признаков болезни по данным ультразвуковой томографии не определяется. Ремиссия 6 мес. С апреля 2016 г. проведено 5 курсов химиотерапии липосомальным доксорубицином, на 4 курсах отмечалась положительная динамика, затем выявлен рост маркера СА-125 до 84,5 МЕ/мл, в сентябре 2016 г. произведена смена схемы лечения на цисплатин 75 мг/м² и на 3 курсах терапии получено снижение СА-125 до 31 МЕ/мл и отсутствие прогрессии опухоли по данным ультразвуковой томографии. В плане дальнейшего лечения больной будет запланировано еще 2 курса терапии цисплатином с дальнейшей рекомендацией поддерживающего лечения Линпарзой 400 мг × 2 раза в сутки. Данный пример демонстрирует, что, несмотря на возраст больной старше 70 лет, определение мутаций BRCA1/2 позволило индивидуализировать ее лечение и дать хороший шанс на prolongation жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. Ed. by N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho et al. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2016.
2. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы.

3. Sherman M.E., Drapkin R.I., Horowitz N.S. Онкогинекология 2015;(1):5–12. [Aksel' E.M. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2015;(1):5–12. (In Russ.).]

- et al. Rationale for developing a specimen bank to study the pathogenesis of high-grade serous carcinoma: a review of the evidence. Cancer Prev Res (Phila) 2016;9(9):713–20. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0384. PMID: 27221539.

4. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Ed. by R.J. Kurman. Lion, 2014.
5. George S.H., Shaw P. BRCA and early events in the development of serous ovarian cancer. *Front Oncol* 2014;4:5. DOI: 10.3389/fonc.2014.00005. PMID: 24478985.
6. Walton J., Blagih J., Ennis D. et al. CRISPR/Cas9-mediated Trp53 and Brca2 knockout to generate improved murine models of ovarian high-grade serous carcinoma. *Cancer Res* 2016;76(20):6118–29. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1272. PMID: 27530326.
7. Kuhn E., Ayhan A., Shih I.M. et al. Ovarian Brenner tumour: a morphologic and immunohistochemical analysis suggesting an origin from fallopian tube epithelium. *Eur J Cancer* 2013;49(18):3839–49. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.011. PMID: 24012099.
8. Ryland G.L., Hunter S.M., Doyle M.A. et al. RNF43 is a tumour suppressor gene mutated in mucinous tumours of the ovary. *J Pathol* 2013;229(3):469–76. DOI: 10.1002/path.4134. PMID: 23096461.
9. Shan W., Mercado-Urbe I., Zhang J. et al. Mucinous adenocarcinoma developed from human fallopian tube epithelial cells through defined genetic modifications. *Cell Cycle* 2012;11(11):2107–13. DOI: 10.4161/cc.20544. PMID: 22592533.
10. Kuhn E., Meeker A.K., Visvanathan K. et al. Telomere length in different histologic types of ovarian carcinoma with emphasis on clear cell carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(8):1139–45. DOI: 10.1038/modpathol.2011.67. PMID: 21499239.
11. Madore J., Ren F., Filali-Mouhim A. et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol* 2010;220(3):392–400. DOI: 10.1002/path.2659. PMID: 19967725.
12. Ramalingam P. Morphologic, immunophenotypic, and molecular features of epithelial ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 2016;30(2):166–76. PMID: 26892153.
13. Mirzaei H., Yazdi F., Salehi R., Mirzaei H.R. siRNA and epigenetic aberrations in ovarian cancer. *J Can Res Ther* 2016;12(2):498–508. DOI: 10.4103/0973-1482.153661. PMID: 27461600.
14. Pennington K.P., Walsh T., Harrell M.I. et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res* 2014;20(3):764–75. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287. PMID: 24240112.
15. Bolton K.L., Chenevix-Trench G., Goh C. et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA* 2012;307(4):382–90. DOI: 10.1001/jama.2012.20. PMID: 22274685.
16. Vencken P.M., Kriege M., Hoogwerf D. et al. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann Oncol* 2011;22(6):1346–52. DOI: 10.1093/annonc/mdq628. PMID: 21228333.
17. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H. et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011;12(9):852–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70214-5. PMID: 21862407.
18. Ledermann J.A., Harter P., Gourley C. et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. 2016;17(11):1579–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30376-X. PMID: 27617661.
19. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология 2010;11(4):258–66. [Imyanitov E.N. Hereditary breast cancer. *Prakticheskaya onkologiya* = *Practical Oncology* 2010;11(4): 258–66. (In Russ.)].
20. Konstantinopoulos P.A., Spentzos D., Karlan B.Y. et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3555–61. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.5719. PMID: 20547991.
21. Isakoff S.J., Mayer E.L., He L. et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1902–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.6660. PMID: 25847936.
22. Chalasani P., Livingston R. Differential chemotherapeutic sensitivity for breast tumors with “BRCAness”: a review. *Oncologist* 2013;18(8):909–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0039. PMID: 23881989.
23. Iyevleva A.G., Imyanitov E.N. Cytotoxic and targeted therapy for hereditary cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2016;14(1):17. DOI: 10.1186/s13053-016-0057-2. PMID: 27555886.
24. Norquist B., Wurz K.A., Pennil C.C. et al. Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas. *J Clin Oncol* 2011;29(22):3008–15. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.2980. PMID: 21709188.
25. Blagden S.P. Harnessing pandemonium: the clinical implications of tumor heterogeneity in ovarian cancer. *Front Oncol* 2015;5:149. DOI: 10.3389/fonc.2015.00149. PMID: 26175968.
26. Pujade-Lauraine É., Combe P. Olaparib in ovarian cancer with BRCA mutation. *Bull Cancer* 2015;102(6 Suppl 1):S82–4. DOI: 10.1016/S0007-4551(15)31221-2. PMID: 26118881.
27. Murai J., Huang S.Y., Das B.B. et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012;72(21):5588–99. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2753. PMID: 23118055.
28. Aghajanian C., Blank S.V., Goff B.A. et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(17):2039–45. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0505. PMID: 22529265.
29. Perren T.J., Swart A.M., Pfisterer J. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365(26):2484–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1103799. PMID: 22204725.
30. Pereira E., Camacho-Vanegas O., Anand S. et al. Personalized circulating tumor DNA biomarkers dynamically predict treatment response and survival in gynecologic cancers. *PLoS One* 2015;10(12):e0145754. DOI: 10.1371/journal.pone.0145754. PMID: 26717006.
31. Sapiezynski J., Taratula O., Rodriguez-Rodriguez L., Minko T. Precision targeted therapy of ovarian cancer. *J Control Release* 2016;243:250–68. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.10.014. PMID: 27746277.
32. Ramus S., Song H., Dicks E. et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(11). DOI: 10.1093/jnci/djv214. PMID: 26315354.
33. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010;376(9737):245–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60893-8. PMID: 20609468.

Аспекты выбора первичного лечения больных распространенным раком яичников

С.О. Никогосян, В.В. Кузнецов, А.З. Загаштоков, А.А. Румянцев

Гинекологическое отделение ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Аслан Замахшариевич Загаштоков zagamedik@mail.ru

В статье рассмотрены вопросы выбора тактики лечения пациенток с диссеминированными формами рака яичников. Подробно оценена современная доказательная база, касающаяся преимуществ и недостатков выполнения хирургического лечения или неоадъювантной химиотерапии на I-м этапе лечения в зависимости от функционального состояния больных и распространенности опухолевого процесса. Представлены данные литературы о частоте оптимальных циторедукций в различных странах мира и выживаемости больных в зависимости от размера остаточной опухоли после хирургического этапа лечения. Рассмотрена роль выполнения лимфодиссекции, а также комбинированных хирургических операций с резекцией тонкой и/или толстой кишки, печени, селезенки, брюшины и т.д. Проанализированы существующие факторы прогноза и прогностические модели, позволяющие выделить пациенток, которым на I-м этапе лечения в силу низкой вероятности выполнения оптимальной циторедукции показано проведение неоадъювантной химиотерапии.

Ключевые слова: распространенный рак яичников, оптимальная циторедукция, полная циторедукция, неоадъювантная химиотерапия, интервальная циторедукция, лимфодиссекция, комбинированные операции, прогностическая модель

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-62-69

Optimizing the primary treatment of patients with advanced ovarian cancer

S.O. Nikogosyan, V.V. Kuznetsov, A.Z. Zagashnikov, A.A. Rumyantsev

Department of Gynecology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;

23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

In this article we analyzed the issues of optimizing the upfront debulking surgery for patients with advanced ovarian cancer. We reviewed the recent evidence highlighting the actual concerns of using neoadjuvant chemotherapy aiming to reduce the tumor burden and enhance the probability of optimal cytoreduction; the rates of complete and optimal cytoreduction. From the up-to-date point of view we designated the pros and cons of upfront and neoadjuvant chemotherapy, the major disadvantages of the only head-to-head comparison study of these approaches. Outlined the role lymphodissection and extended surgery for advanced ovarian cancer, including performance of small and large bowel, liver, spleen, peritoneum and diaphragm resections. We analyzed the existing risk factors of and prognostic models predicting the probability of optimal cytoreduction which allows the oncologists to select patients which will benefit from neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction.

Key words: advanced ovarian cancer, optimal cytoreduction, complete cytoreduction, neoadjuvant chemotherapy, interval cytoreduction, lymph node dissection, extended surgery, prognostic model

Введение

Несмотря на успехи диагностики, примерно в 75 % наблюдений рак яичников (РЯ) выявляется на поздних стадиях заболевания [1]. Показатель 5-летней выживаемости больных РЯ III стадии составляет 23,8 %, а IV — лишь 11,6 % [2]. Низкий уровень выживаемости больных РЯ обусловлен в первую очередь распространенностью опухоли и, как следствие, нарушением функции жизненно важных органов и систем пациентки, наличием сопутствующих заболеваний. Эти факторы определяют высокий риск возникновения осложнений при выполнении радикальных хирургических вмешательств и проведении лекарственного

лечения. В связи с этим определение стратегии первичного комбинированного лечения больных распространенным РЯ является одним из трудных и дискуссионных вопросов современной онкологии.

Хирургическое вмешательство является ведущим методом лечения РЯ и выполняется как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. Цели операции включают диагностику, уточнение степени распространенности опухоли и, самое главное, выполнение максимально возможной циторедукции.

Достижение полной или оптимальной циторедукции у больных распространенным РЯ зачастую требует от хирурга опыта работы не только в малом тазу,

но и во всех этажах брюшной полости. Оправданным считается выполнение комбинированных аппендэктомии, спленэктомии, холецистэктомии, перитонэктомии, резекции тонкой кишки и даже гемиколэктомии, гастрэктомии, резекции печени и поджелудочной железы [3, 4]. Безусловно, возможность выполнения хирургических вмешательств таких объемов не поддается стандартизации и определяется в первую очередь опытом отдельных хирургов и отдельных клиник. В такой ситуации значительно затруднены сравнительный анализ различных подходов к комбинированному лечению и их стандартизация, так как окончательный результат часто бывает предопределен исходным качеством оперативного пособия.

Целью данной обзорной статьи была оценка частоты выполнения оптимальной и полной циторедукции у больных распространенным РЯ в различных центрах, причин выполнения нерадикальных вмешательств, а также показаний и роли неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) в условиях сильной онкохирургической клиники.

Роль циторедукции и частота ее выполнения

Максимальное уменьшение объема опухолевого поражения на 1-м этапе лечения является ключевым фактором прогноза больных РЯ и успеха дальнейшего химиотерапевтического лечения. Роль агрессивной хирургии при этом заболевании была обоснована С.Т. Griffiths еще в 1975 г. [5]. Схожие выводы были продемонстрированы во многих последующих работах. R.E. Bristow и соавт. в метаанализе данных 81 исследования с общим числом 6885 пациенток показали, что с увеличением объема циторедукции на каждые

10 % медиана выживаемости больных повышается на 5,5 % [6]. Прямая корреляция объема циторедукции с отдаленными результатами лечения у больных РЯ ППС стадии была подтверждена D.S. Chi и соавт.: медиана выживаемости составила 106 мес, при размере остаточной опухоли $\leq 0,5$ см – 66 мес, 0,6–1,0 см – 48 мес, > 1 см – 33–34 мес. Статистически значимые различия были выявлены между группами пациенток с выполненной полной, оптимальной и неоптимальной циторедукцией ($p < 0,01$) [7].

Таким образом, необходимость выполнения максимально возможной циторедукции на 1-м этапе лечения не вызывает сомнений. Но как часто она осуществляется на самом деле? Анализ опубликованных исследований показывает, что при использовании схожих лечебных подходов результаты разных клиник значительно различаются. Доля больных с оптимальным объемом первичной операции колеблется от 16 до 76 % (табл. 1) [8–17]. Маловероятно, что это обусловлено различиями в доле пациенток с абсолютно неоперабельными формами заболевания и больных с общесоматическими противопоказаниями к выполнению расширенных вмешательств. Наиболее очевидной причиной таких различий является разница в хирургических подходах и субъективная оценка хирургом целесообразности и возможности выполнения расширенной операции в каждом индивидуальном случае. Хорошим примером может служить работа D.S. Chi и соавт. из Memorial Sloan Kettering Cancer Center, которые сравнили результаты лечения больных РЯ до и после внедрения в практику гинекологического отделения расширенных хирургических вмешательств на верхнем этаже брюшной полости. Объемы

Таблица 1. Частота оптимальных циторедукций у больных раком яичников III и IV стадий в разных странах

Авторы	Год	Страна	Число больных	Стадия	Частота оптимальных циторедукций, %
P.E. Colombo et al. [8]	2008	Франция	142	IIIC–IV	63,0
G. Mangili et al. [9]	2013	Италия	194	IIIC–IV	71,0
C. Marx et al. [10]	2007	Дания*	292	III	39,0
D.M. Hyman et al. [11]	2012	США	101	III–IV	84,2
D.S. Chi et al. [12]	2004	США	70	IIIC	76,0
E.J. Tanner et al. [13]	2013	США	576	IIIB–IV	74,7
M. Luyckx et al. [14]	2012	Франция	187	IIIC–IV	65,0
M.D. Keyver-Paik et al. [15]	2015	Германия	1038	IIIC	48,0
B. Schmalfeldt et al. [16]	2014	Германия*	4721	IIIC	32,0
S. Kehoe et al. [17]	2013	Англия	552	III–IV	16,0

*Представлены данные Национального регистра.

операций включали резекцию диафрагмы, желудка, печени, поджелудочной железы и др. Авторам удалось продемонстрировать повышение медианы выживаемости с 43 до 54 мес ($p = 0,03$) [18].

Некоторые авторы не поддерживают стратегию агрессивной хирургии у всех больных РЯ, аргументируя свою позицию тем, что преимущество циторедукции в исследованиях достигается за счет пациенток с исходно умеренной распространенностью опухолевого процесса, а при проведении многофакторных анализов крупных исследований SCOTROC-1 и GOG 182 не удалось продемонстрировать независимой прогностической роли циторедуктивной хирургии у больных с большой распространенностью опухолевого процесса [19–21]. Обращает на себя внимание то, что оба исследования подвергаются критике из-за сомнений в адекватности предложенного пациенткам хирургического вмешательства [22]. Расширение объема операций также влечет за собой повышение числа осложнений, влияние которых на качество жизни пациенток не было адекватно оценено ни в одной работе [23]. Возможность персонализации подходов к хирургическому лечению больных распространенным РЯ остается одним из приоритетных и малоизученных научных направлений.

Доступно лишь небольшое количество исследований, целью которых явилось выделение объективных факторов целесообразности и успеха первичной циторедукции у больных РЯ. Стандартизация этих критериев может сыграть ключевую роль в уменьшении различий качества лечения в разных онкогинекологических клиниках.

Факторы прогноза выполнения оптимальной циторедукции и показания к первичному агрессивному хирургическому лечению

Возможность выполнения первичной оптимальной циторедукции определяется многими факторами, которые можно условно разделить на 2 группы: связанные с общим состоянием пациента (возраст, соматический статус, ожирение и т. д.) и связанные с самим заболеванием (распространение по различным этажам брюшной полости, «панцирный» сальник, врастание в органы желудочно-кишечного тракта и т. д.). Критерии 1-й группы могут служить объективными противопоказаниями к агрессивному хирургическому подходу, 2-й — преимущественно определяются опытом конкретной клиники и хирурга. В современных работах демонстрируется возможность достижения первичной оптимальной циторедукции у большинства пациенток, даже при III–IV стадии заболевания [24].

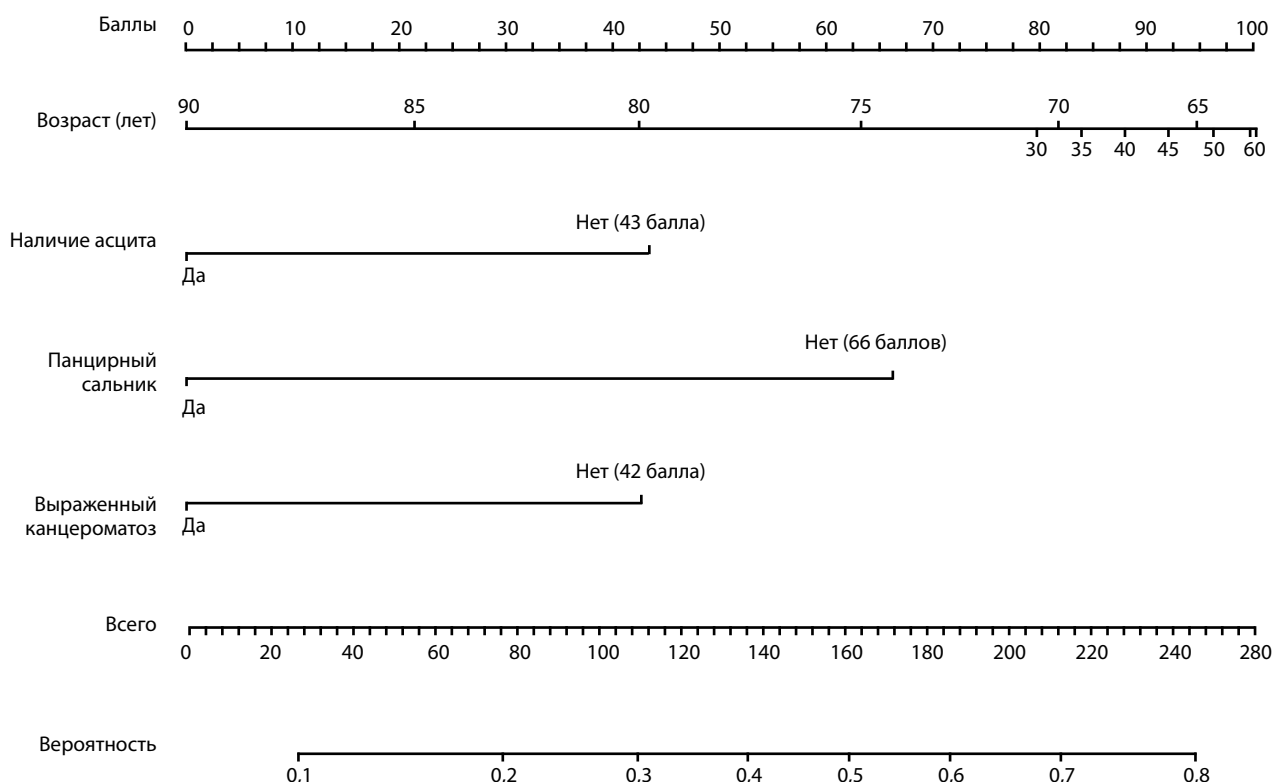
Ряд авторов оценивали возможность прогнозирования успеха хирургической циторедукции на основании дооперационной компьютерно-томографической

(КТ) диагностики [25–28]. Точность прогнозирования неоптимальной циторедукции варьировала от 77,0 до 92,7 %. Однако оценить эффективность этих моделей невозможно без учета качества хирургического лечения. Так, частота выполнения оптимальной циторедукции в этих же работах составляла от 48,8 до 78,0 %. Соответственно, причины неоптимальной циторедукции были различны в разных центрах и с разной эффективностью выявлялись при проведении КТ. К факторам неудачи хирургического лечения относили: наличие узлов по брюшине > 2 см, вовлечение брыжейки тонкой или толстой кишки > 2 см, наличие пораженных супрааортальных парааортальных лимфатических узлов > 1 см, вовлечение малого сальника, селезенки, желудка, боковых стенок малого таза и мочеточников, а также наличие асцита и плеврита. Вовлечение полых органов вызывало наибольшие диагностические трудности в большинстве исследований. Закономерно, что набор факторов, которые могли служить причиной неоптимальной циторедукции, был различным в разных клиниках, так же как и возможность дооперационной диагностики конкретной формы распространения заболевания, что ограничивает возможность экстраполяции результатов этих исследований.

G. Vorgias и соавт. предложили более простой вариант прогнозирования успеха циторедукции — использование маркера СА-125. В своей работе на основании анализа результатов лечения 426 пациентов они продемонстрировали, что его уровень > 500 Ед/мл с точностью 85 % может говорить о невозможности выполнения оптимального оперативного вмешательства [29]. При использовании более низкого порогового показателя СА-125 — 330 Ед/мл — А.Н. Arits и соавт. не удалось показать прогностической ценности маркера в отношении успеха циторедукции [30]. Однако частота оптимальных циторедукций в этой работе была относительно низкой — 42,7 %, что вновь подчеркивает сложность сравнительной интерпретации данных исследований в условиях нестандартизованных хирургических подходов.

Невозможность выделения единственного фактора, предсказывающего эффективность первичной циторедукции, привела исследователей к созданию более сложных алгоритмов и прогностических моделей.

Модель, предложенная хирургами из Mayo Clinic, основана на изучении результатов лечения 279 пациенток, у 59 % из которых была выполнена полная циторедукция (без остаточной опухоли), у 39 % — оптимальная циторедукция (остаточная опухоль < 1 см), у 9 % циторедукция была признана неоптимальной. Анализ показал, что отсутствие выраженных симптомов заболевания (состояние пациента по шкале American Society of Anesthesiologists (ASA) < 3 баллов), молодой возраст, низкая концентрация СА-125, отсутствие



Номограмма, предсказывающая вероятность выполнения полной циторедукции. Например, пациентка 65 лет с отсутствием асцита, «панцирного» сальника, а также выраженного канцероматоза брюшины имеет 80 % вероятность полной циторедукции. У пациентки 65 лет с наличием всех 3 указанных факторов риска вероятность выполнения подобного объема операции составляет всего 25 %

асцита, «панцирного» сальника, выраженного канцероматоза брюшины, вовлечения диафрагмы, кишечника, печени и селезенки ассоциированы с повышением вероятности выполнения оптимальной циторедукции ($p < 0,05$). На основании полученных результатов авторами была разработана номограмма (см. рисунок), позволяющая оценить возможность выполнения полной циторедукции с вероятностью 76 % [31].

Авторы другого исследования, проведенного в Memorial Sloan Kettering Cancer Center и MD Anderson Cancer Center, предложили схожую прогностическую модель, разработанную на основании изучения результатов лечения 669 пациенток, среди которых частота выполнения оптимальной циторедукции составила 75 %. При проведении многовариантного анализа было установлено, что возраст старше 60 лет ($p = 0,01$), концентрация СА-125 в плазме крови ≥ 500 Ед/мл ($p < 0,001$), статус по шкале ASA ≥ 3 баллов ($p < 0,001$), диффузное поражение тонкой кишки ($p < 0,001$) и очаги > 1 см в брыжейке тонкой кишки ($p = 0,03$), вовлечение корня верхней мезентериальной артерии ($p = 0,003$), селезеночной области ($p < 0,001$) и малого сальника ($p < 0,001$) ассоциированы с повышением риска неоптимальной циторедукции. На основании полученных данных авторами была предложена балльная

система оценки риска неоптимальной циторедукции (табл. 2) [32].

Как видно из табл. 2, наиболее выраженное влияние на риск выполнения неоптимальной циторедукции оказывают неудовлетворительный общий статус пациентки и вовлечение в опухолевый процесс малого сальника. Данная модель предлагает возможность балльной оценки индивидуального риска неоптимальной циторедукции путем вычисления суммы баллов в зависимости от отсутствия или наличия факторов риска, оцениваемых с помощью КТ, клинического осмотра и определения концентрации СА-125 в плазме крови. В свете обсужденных ранее исследований G. Vorgias и соавт. и А.Н. Arits и соавт. стоит отметить, что авторы также выбрали пороговое значение СА-125 500 МЕ/мл, но считают, что оно имеет прогностическое значение только в привязке к другим факторам, отражающим распространенность заболевания.

C.G. Gerestein и соавт. из Нидерландов приняли решение не включать общесоматические характеристики пациента в модель прогнозирования успеха циторедуктивного лечения, так как эти параметры должны быть универсальны для всех обширных хирургических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза. В их модели прогностическое

Таблица 2. Факторы риска неоптимальной циторедукции

Фактор риска	Относительный риск	p	Оценка фактора
Возраст ≥ 60 лет	1,32	0,01	1
СА-125 ≥ 500 Ед/мл	1,47	$< 0,001$	1
Оценка по шкале American Society of Anesthesiologists 3–4 балла	3,23	$< 0,001$	3
Поражение забрюшинных лимфатических узлов над почечной ножкой > 1 см	1,59	$< 0,001$	1
Диффузное поражение тонкой кишки	1,87	$< 0,001$	1
Очаги в околосолезеночной области > 1 см	2,27	$< 0,001$	2
Очаги в брыжейке тонкой кишки > 1 см	2,28	0,03	2
Очаги в области корня верхней брыжеечной артерии > 1 см	2,40	0,003	2
Поражение малого сальника > 1 см	4,61	$< 0,001$	4

значение показали сочетание тромбоцитоза, диффузного утолщения брюшины по данным КТ и наличие асцита более чем на 2/3 срезов КТ-исследования. Частота выполнения оптимальной циторедукции в этой работе составила 45 % [33].

Наряду с данными, изложенными выше, имеется точка зрения о том, что важным критерием для определения потенциального успеха циторедуктивного лечения у больных распространенным РЯ являются молекулярные факторы прогноза. Ряд авторов полагают, что труднодоступные для хирургического лечения формы РЯ относятся к другим подтипам заболевания и имеют объективные, измеримые на молекулярном уровне отличия [34–36]. А. Berchuck и соавт. предложили панель из 32 генов, которая может прогнозировать успех первичной циторедукции с точностью 72,7 % [37]. Несмотря на научный интерес, экономическая эффективность и проблемы имплементации таких моделей представляют еще большую сложность, а полученные предварительные оптимистичные результаты могут быть подвержены влиянию целого ряда факторов, в первую очередь – особенностей хирургических подходов [38].

Таким образом, изучено множество факторов и создан ряд моделей прогнозирования успеха циторедуктивных вмешательств у больных распространенным РЯ. Ограничением всех этих работ является зависимость от индивидуальных условий клиники и принятых в ней хирургических подходов. Ни одна из описанных шкал не нашла широкого применения за пределами авторского учреждения. Более того, универсальное применение подобных инструментов является маловероятным, так как потребует валидации в каждой отдельной клинике (что связано со значительными затратами времени и ресурсов) и определения собственных пороговых значений с учетом доступных хирургических подходов.

Но даже в условиях наличия качественного инструмента прогнозирования первичной циторедукции остается открытым вопрос о том, какую тактику лечения можно предложить больным с низкой вероятностью успеха хирургического лечения на 1-м этапе. Потенциальной задачей подобных моделей является отбор пациенток для проведения НАХТ.

Неoadъювантная химиотерапия в лечении больных распространенным раком яичников

На момент проведения наиболее актуального метаанализа группы Cochrane доступно только 1 качественное рандомизированное исследование, посвященное сравнительному анализу НАХТ и первичного циторедуктивного лечения [39]. При этом не было выявлено различий в общей выживаемости (относительный риск 0,98; 95 % доверительный интервал 0,82–1,18).

Данное исследование было проведено группой EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), и в него вошли пациентки с ПИС или IV стадией РЯ. Больных рандомизировали в группу первичной циторедукции с последующим проведением 6 курсов платиносодержащей химиотерапии или в группу 3 курсов НАХТ с последующим выполнением интервальной циторедукции и еще 3 курсов химиотерапии по аналогичной схеме. В исследовании приняли участие 670 пациенток, группы были сбалансированы по возрастным характеристикам, а также по распространенности заболевания и размерам метастатических очагов. По результатам исследования общая выживаемость и выживаемость без признаков прогрессирования достоверно не различались между группами, медиана общей выживаемости составила 29 мес в группе первичной циторедукции, 30 мес – в группе интервальной циторедукции ($p = 0,01$) [40].

Несмотря на равные результаты лечения, медиана выживаемости, достигнутая в этом исследовании, значительно меньше, чем в остальных — в среднем около 50 мес. Возможной причиной данных различий могут быть особенности популяции пациентов — все включенные больные имели распространенное заболевание, пациентки с ПИВ или более ранними стадиями не включались. Однако нельзя исключить, что это связано с низким качеством хирургического лечения в центрах, принимавших участие в данном исследовании. В связи с этим National Comprehensive Cancer Network не рекомендует выполнение интервальной циторедукции у пациенток с потенциально резектабельным РЯ. У данной категории больных лечение следует начинать с циторедукции, должны быть предприняты максимальные усилия в целях выполнения операции в оптимальном объеме.

Схожие результаты были получены G. Siesto и соавт. в исследовании «случай—контроль» 100 пациенток, которым была проведена НАХТ и 100 больных, которым было выполнено первичное циторедуктивное лечение. Общая выживаемость достоверно не различалась в 2 группах и составила 44,5 и 43,2 мес соответственно ($p = 0,48$) [41].

В нерандомизированном исследовании 586 больных РЯ III–IV стадии использование НАХТ было связано со значительно меньшим числом послеоперационных осложнений III–IV степени, но общая выживаемость была достоверно выше в группе пациенток, прошедших первичную хирургическую циторедукцию (71,7 мес против 42,9 мес). Однако в этой работе для НАХТ отбирали больных с большей исходной распространенностью заболевания.

Предварительные данные рандомизированного исследования III фазы CHORUS также говорят об эквивалентности данных лечебных подходов. Медиана общей выживаемости у 552 больных РЯ III–IV стадии составила 22,8 и 24,5 мес в пользу НАХТ. Однако в группе хирургического лечения частота оптимальных циторедукций была всего 16 %, что не позволяет

провести адекватный сравнительный анализ полученных данных [17].

Заключение

Таким образом, объем первичного хирургического лечения является определяющим фактором прогноза больных распространенным РЯ. Контроль качества оперативного пособия и его стандартизация становятся самостоятельным предметом клинических исследований, а выживаемость больных может различаться более чем на 20 % в клиниках, работающих в одинаковых системах здравоохранения, имеющих схожее техническое обеспечение и следующих общим стандартам комбинированного лечения [42]. Ряд исследований демонстрируют, что ключевыми прогностическими параметрами могут являться не факторы, связанные с пациентом, а опыт хирурга и количество выполняемых им в год операций [43, 44].

Значительное число доступных прогностических моделей циторедуктивного лечения во многом подвержены влиянию принятых в клиниках-разработчиках хирургических подходов и требуют объективной валидации перед тем, как смогут применяться вне рамок научных исследований. С учетом сложности данной процедуры появление универсальной применимой прогностической модели в ближайшем будущем маловероятно, и каждое отделение будет адаптировать свой набор критериев для определения первичной тактики лечения.

НАХТ является возможной альтернативой для больных распространенным РЯ. Ни в одной работе не было показано ни преимуществ, ни недостатков данного подхода в сравнении с первичным агрессивным хирургическим лечением. Тем не менее метод остается малоизученным, показания к нему неопределенными, и он должен использоваться только при наличии объективных противопоказаний к первичной циторедукции либо при низкой вероятности ее успеха.

Несмотря на развитие методов диагностики и комбинированного лечения, фактор хирурга остается основным в лечении больных распространенным РЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Badgwell D., Bast R.C. Jr. Early detection of ovarian cancer. *Dis Markers* 2007;23(5–6): 397–410. PMID: 18057523.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262. PMID: 25651787.
3. Eisenhauer E.L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y. et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages III–IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(3):1083–90. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.06.028. PMID: 16890277.
4. Ren Y., Jiang R., Yin S. et al. Radical surgery versus standard surgery for primary cytoreduction of bulky stage III–IV ovarian cancer: an observational study. *BMC Cancer* 2015;15:583. DOI: 10.1186/s12885-015-1525-1. PMID: 26268818.
5. Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975;42:101–4. PMID: 1234624.
6. Bristow R.E., Tomacruz R.S., Armstrong D.K. et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248–59. PMID: 11870167.
7. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Lang J. et al. What is the optimal goal of primary cytoreduc-

- tive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103(2):559–64.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.03.051.
PMID: 16714056.
8. Colombo P.E., Mourregot A., Fabbro M. et al. Aggressive surgical strategies in advanced ovarian cancer: a monocentric study of 203 stage IIIC and IV patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(2):135–43.
DOI: 10.1016/j.ejso.2008.01.005.
PMID: 18289825.
9. Mangili G., Scambia G., Ottolina J. et al. Comparison of optimal cytoreduction rates in emergency versus non-emergency admissions for advanced ovarian cancer: a multi-institutional study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(8):906–11.
DOI: 10.1016/j.ejso.2013.05.011.
PMID: 23755990.
10. Marx C., Bendixen A., Hogdall C. et al. Organisation and quality of primary surgical intervention for ovarian cancer in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(12):1496–502. DOI: 10.1080/00016340701622294. PMID: 17851818.
11. Hyman D.M., Long K.C., Tanner E.J. et al. Outcomes of primary surgical cytoreduction in patients with BRCA-associated high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;126(2):224–8.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.05.001.
PMID: 22579790.
12. Chi D.S., Franklin C.C., Levine D.A. et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol Oncol* 2004;94(3):650–4.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.01.029.
PMID: 15350354.
13. Tanner E.J., Long K.C., Feffer J.B. et al. Parenchymal splenic metastasis is an independent negative predictor of overall survival in advanced ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128(1):28–33.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.09.019.
PMID: 23017819.
14. Luyckx M., Leblanc E., Filleron T. et al. Maximal cytoreduction in patients with FIGO stage IIIC to stage IV ovarian, fallopian, and peritoneal cancer in day-to-day practice: a Retrospective French Multicentric Study. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(8):1337–43.
DOI: 10.1097/IGC.0b013e31826a3559.
PMID: 22964527.
15. Keyver-Paik M.D., Abramian A., Domrose C. et al. Integrated care in ovarian cancer “IgV Ovar”: results of a German pilot for higher quality in treatment of ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(2):481–7.
DOI: 10.1007/s00432-015-2055-6.
PMID: 26498774.
16. Schmalfeldt B., Burges A., Mayr D. et al. Qualität der Therapie des Ovarialkarzinoms in der Region des Tumorzentrum München. *Epidemiologische Daten im Vergleich. Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014;74:PO_Onko07_11.
17. Kehoe S., Hook J., Nankivell M. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: results from the MRC CHORUS trial. Chicago: 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract 5500.
18. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Zivanovic O. et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114(1):26–31.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.03.018.
PMID: 19395008.
19. Crawford S.C., Vasey P.A., Paul J. et al. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8802–11.
DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1287.
PMID: 16314640.
20. Covens A.L. A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78(3 Pt 1):269–74.
DOI: 10.1006/gy.2000.5926.
PMID: 10985879.
21. Horowitz N.S., Miller A., Rungruang B. et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol* 2015;33(8):937–43.
DOI: 10.1200/JCO.2014.56.3106.
PMID: 25667285.
22. Chang S.J., Bristow R.E., Chi D.S., Cliby W.A. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2015;26(4):336–42.
DOI: 10.3802/jgo.2015.26.4.336.
PMID: 26197773.
23. Ang C., Chan K.K., Bryant A. et al. Ultra-radical (extensive) surgery versus standard surgery for the primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD007697.
DOI: 10.1002/14651858.CD007697.pub2.
PMID: 21491400.
24. Kang S., Jong Y.H., Hwang J.H. et al. Is neo-adjuvant chemotherapy a “waiver” of extensive upper abdominal surgery in advanced epithelial ovarian cancer? *Ann Surg Oncol* 2011;18(13):3824–7.
DOI: 10.1245/s10434-011-1830-0.
PMID: 21691879.
25. Nelson B.E., Rosenfield A.T., Schwartz P.E. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11(1):166–72. PMID: 8418230.
26. Bristow R.E., Duska L.R., Lambrou N.C. et al. A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 2000;89(7):1532–40. PMID: 11013368.
27. Axtell A.E., Lee M.H., Bristow R.E. et al. Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(4):384–9.
DOI: 10.1200/JCO.2006.07.7800.
PMID: 17264334.
28. Risum S., Hogdall C., Loft A. et al. Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):265–70.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2007.11.002.
PMID: 18055006.
29. Vorgias G., Iavazzo C., Savvopoulos P. et al. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):11–5. PMID: 19119502.
30. Arits A.H., Stoot J.E., Botterweck A.A. et al. Preoperative serum CA125 levels do not predict suboptimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(4):621–8.
DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.01064.x.
PMID: 17868339.
31. Janco J.M., Glaser G., Kim B. et al. Development of a prediction model for residual disease in newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138(1):70–7.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.04.013.
PMID: 25913130.
32. Suidan R.S., Ramirez P.T., Sarasohn D.M. et al. A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014;134(3):455–61. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.07.002. PMID: 25019568.
33. Gerestein C.G., Eijkemans M.J., Bakker J. et al. Nomogram for suboptimal cytoreduction at primary surgery for advanced stage ovarian cancer. *Anticancer Res* 2011;31(11):4043–9. PMID: 22110240.
34. Bonome T., Levine D.A., Shih J. et al. A gene signature predicting for survival in suboptimally debulked patients with ovarian cancer. *Cancer Res* 2008;68(13):5478–86.
DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6595.
PMID: 18593951.
35. Riester M., Wei W., Waldron L. et al. Risk prediction for late-stage ovarian cancer by meta-analysis of 1525 patient samples. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5).
DOI: 10.1093/jnci/dju048. PMID: 24700803.
36. Liu Z., Beach J.A., Agadjanian H. et al. Suboptimal cytoreduction in ovarian carcinoma is associated with molecular pathways characteristic of increased stromal activation. *Gynecol Oncol* 2015;139(3):394–400.
DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.08.026.
PMID: 26348314.

37. Berchuck A., Iversen E.S., Lancaster J.M. et al. Prediction of optimal versus suboptimal cytoreduction of advanced-stage serous ovarian cancer with the use of microarrays. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(4):910–25. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.02.005. PMID: 15118612.
38. Borley J., Wilhelm-Benartzi C., Brown R., Ghaem-Maghami S. Does tumour biology determine surgical success in the treatment of epithelial ovarian cancer? A systematic literature review. *Br J Cancer* 2012;107(7):1069–74. DOI: 10.1038/bjc.2012.376. PMID: 22935582.
39. Morrison J., Haldar K., Kehoe S., Lawrie T.A. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD005343. DOI: 10.1002/14651858.CD005343.pub3. PMID: 22895947.
40. van Meurs H.S., Tajik P., Hof M.H. et al. Which patients benefit most from primary surgery or neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC or IV ovarian cancer? An exploratory analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 55971 randomised trial. *Eur J Cancer* 2013;49(15):3191–201. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.06.013. PMID: 23850170.
41. Siesto G., Cavina R., Romano F., Vitobello D. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: a propensity-matched analysis. *Am J Clin Oncol* 2016. DOI: 10.1097/COC.0000000000000262. PMID: 26757434.
42. Bristow R.E., Chang J., Ziogas A. et al. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg* 2015;220(5):940–50. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.056. PMID: 25840536.
43. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E. et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115(6):1234–44. DOI: 10.1002/cncr.24149. PMID: 19189349.
44. Bristow R.E., Chang J., Ziogas A. et al. High-volume ovarian cancer care: survival impact and disparities in access for advanced-stage disease. *Gynecol Oncol* 2014;132(2):403–10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.12.017. PMID: 24361578.

Использование современных ультразвуковых технологий в диагностике метастатических опухолей яичников при раке желудка

М.А. Чекалова¹, И.В. Торосян¹, С.Н. Таджибов², С.Б. Поликарпова², Т.М. Кочоян¹, А.И. Беришвили¹

¹Научно-исследовательский институт клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Марина Альбертовна Чекалова ch2me@yandex.ru

Проанализированы результаты ультразвукового исследования и послеоперационный гистологический материал 14 больных с первичным диагнозом рака желудка, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2014 г. Метастазы в яичниках обнаружены во всех наблюдениях при диссеминированном раке желудка, как при первичной диагностике, так и при мониторинге эффективности лечения. Выделены наиболее характерные ультразвуковые признаки метастатических опухолей яичников. При эластографии во всех случаях метастатически пораженных яичников определяли в солидных участках компонент высокой плотности (жесткости), картирующийся типом 5 (синий цвет), средний коэффициент жесткости составил 10,2–32,2. Сolidно-кистозные образования в случаях опухоли Крукенберга картировались типом 4 (встречались как плотные, так и эластичные участки, картирующиеся синим и зеленым цветами).

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, рак желудка, метастатические опухоли яичников

DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-3-70-75

Use of up-to-date ultrasound technologies in the diagnosis of metastatic ovarian tumors in gastric cancer

M.A. Chekalova¹, I.V. Torosyan¹, S.N. Tadjibov², S.B. Polikarpova², T.M. Kochoyan¹, A.I. Berishvili¹

¹Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 Build. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

We analyzed the results of ultrasound and postoperative histological studies of 14 patients with primary diagnosis of gastric cancer who received treatment at the cancer research center in 2014. Metastases to the ovaries detected in all cases with disseminated gastric cancer as the primary diagnosis, and in monitoring the effectiveness of treatment. The most characteristic ultrasound signs of metastatic ovarian tumors. When elastography in all cases, metastatic the affected ovaries were determined in the solid sections of the component of high-density (stiffness), charterhouses type 5 (blue), the average rigidity coefficient was 10.2–32.2. Solid-cystic masses in cases of tumor were mapped to 4 of Krukenberg type (which met as the dense and elastic stretches, charterhouses blue and green colors).

Key words: ultrasound diagnostic, gastric cancer, metastatic ovarian tumors

Введение

Ежегодно в мире регистрируется 165 тыс. злокачественных новообразований яичников и 101 тыс. смертей от них, в России — 12,9 тыс. и 7,3 тыс. соответственно [1]. В структуре всех злокачественных опухолей яичников метастатические опухоли по разным данным составляют от 14,7 до 21,1 % [2, 3]. Метастатические опухоли яичников представляют собой группу заболеваний с неблагоприятным прогнозом, однако их прогноз варьирует в зависимости от локализации первичной опухоли. Установлено, что наиболее часто метастазируют в яичники опухоли желудочно-кишечного тракта, при этом частота метастазирования рака

желудка составляет, по данным разных авторов, от 16,0 до 40,8 % [4–10].

Вместе с тем метастатические опухоли яичников по множеству клинических и диагностических признаков схожи с первичными опухолями этого органа, что вызывает ряд трудностей при их обнаружении и распознавании и обуславливает высокую частоту клинко-диагностических ошибок [4, 11].

Мнение большинства исследователей сходится на том, что сложность дифференциальной диагностики метастатических опухолей яичников при раке желудка и первичного рака яичников заключается в схожей клинической картине [12]. Картина

метастатического поражения яичников при раке желудка нередко носит малосимптомный или бессимптомный характер, особенно на фоне клиники опухолевого поражения желудка (а до 50 % случаев метастатического поражения яичников диагностируются синхронно с первичной опухолью) со всем спектром диспепсических проявлений и развитием паранеопластического синдрома [11, 13–15]. Зачастую на основании клинических данных, состояния пациентки, наличия менопаузы, возраста или уровня СА-125 невозможно определить гистогенез поражения яичников. В связи с этим ультразвуковые методы в диагностике метастатического поражения яичников при раке желудка имеют решающее значение.

Материалы и методы

Проанализированы результаты ультразвукового исследования (УЗИ) и послеоперационный гистологический материал 14 больных с первичным диагнозом рака желудка, получавших лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 2014 г., из них 12 (86 %) пациенток находились в постменопаузе. После комплексного обследования 10 (71 %) пациенток получили комбинированное лечение (хирургическое вмешательство в различном объеме в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса и полихимиотерапию), а 4 (29 %) больным была проведена полихимиотерапия. При гистологическом исследовании удаленного желудка в 100 % наблюдений установлено прорастание опухоли до серозной оболочки. Аденокарцинома диагностирована у 11 (79 %), недифференцированный рак желудка – у 3 (21 %) больных.

До ультразвукового обследования яичников по клиническим стадиям пациентки распределялись следующим образом: III стадия – 2 (14 %), IV стадия – 12 (86 %). У 6 (43 %) женщин метастазы в яичниках были выявлены одновременно с первичной опухолью. При этом варианте клинического течения преобладали симптомы рака желудка. У 4 (28,5 %) больных метастазы в яичники проявились как самостоятельное заболевание, полностью «затушевывая» симптомы первичного поражения. Такие пациентки, как правило, являются тяжелыми в прогностическом аспекте. Часто не представляется возможным оказать им надлежащую помощь в связи с запущенностью процесса и тяжестью общего состояния. В 4 (28,5 %) случаях метастазы в яичниках были выявлены после лечения рака желудка: у 1 (7 %) пациентки – в течение 1 года, у 3 (21,5 %) – через 1 год.

Уровни СА-125 и СА-19-9 были определены у всех 14 больных, при этом показатели СА-125 (от 44,0 до 3604,0 Ед/мл) превышали нормальные значения только в 5 (36 %) наблюдениях, а СА-19-9 (до 42,78 Ед/мл) – у 3 (21 %) пациенток.

К сожалению, во всех наблюдениях метастазы в яичниках обнаружены при диссеминированном раке желудка. По данным УЗИ уже при первичном обследовании диагностированы метастазы в большой сальник у 5 (36 %) пациенток, канцероматоз брюшины – у 10 (71 %), метастазы в забрюшинные лимфатические узлы – у 2 (14 %), в надключичные лимфатические узлы – у 3 (21 %).

Результаты

При УЗИ двустороннее поражение яичников диагностировано у 11 (79 %) больных (рис. 1), одностороннее – у 3 (21 %). В 11 (79 %) наблюдениях метастатические опухоли определялись выше дна матки, имели округлую или почкообразную форму, четкие волнистые контуры (рис. 2). Структура опухолево-измененных яичников у 9 (64 %) пациенток была солидной (рис. 3), у 3 (21 %) определялась солидная структура с единичными округлыми кистозными включениями и в 1 (7 %) случае в неувеличенном яичнике визуализировалось солидное образование диаметром 1,2 см. В 11 (79 %) наблюдениях метастатические опухоли

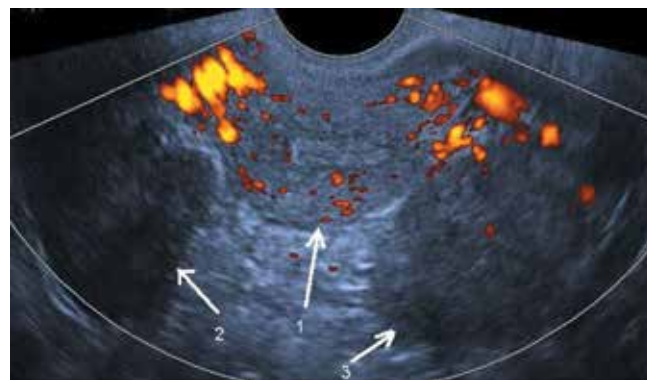


Рис. 1. Ультразвуковая томограмма малого таза больной К. с диагнозом аденокарциномы желудка: 1 – матка; 2 – опухоль правого яичника; 3 – опухоль левого яичника

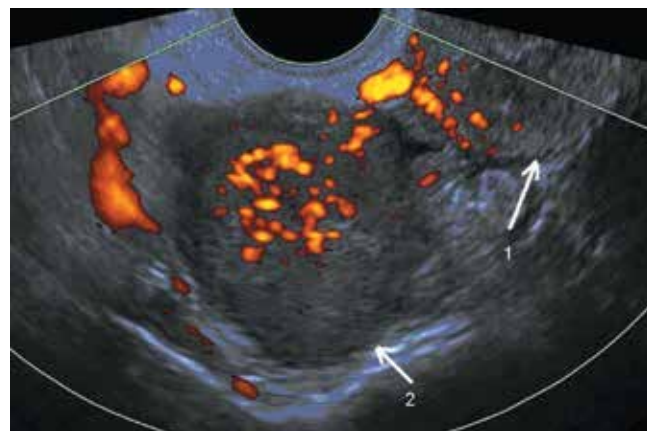


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма метастатической опухоли яичника больной С., режим энергетической доплерографии: 1 – матка; 2 – опухоль яичника



Рис. 3. Ультразвуковая томограмма метастатической опухоли яичника больной П. с диагнозом недифференцированной аденокарциномы желудка

были умеренно и обильно васкуляризированы. Размеры опухолей в обоих яичниках варьировали в широких пределах: от 1,2 до 12,0 см в диаметре (рис. 4). У 9 (64 %) больных раком желудка метастатические опухоли яичников достигали больших размеров (7–12 см в диаметре) и были выявлены уже при клиническом осмотре, в 2 (14 %) случаях диаметр опухоли составил 6 см, в 3 (21 %) наблюдениях обнаружены непальпируемые опухоли яичников диаметром 1,2–4,5 см. При эластографии (рис. 5) во всех случаях метастатически пораженных яичников определяли в солидных участках компонент высокой плотности (жесткости),

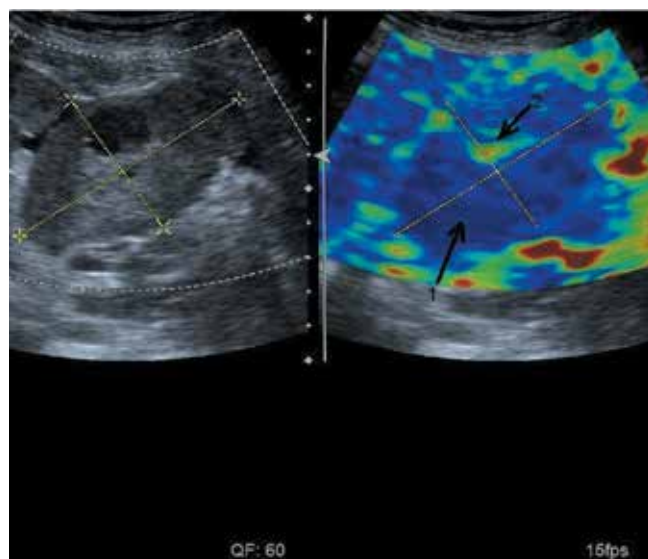


Рис. 5. Ультразвуковая томограмма больной О. с диагнозом перстневидно-клеточной аденокарциномы желудка, метастаз Крукенберга в яичнике (режим компрессионной эластографии): 1 – жесткие участки; 2 – кистозные включения

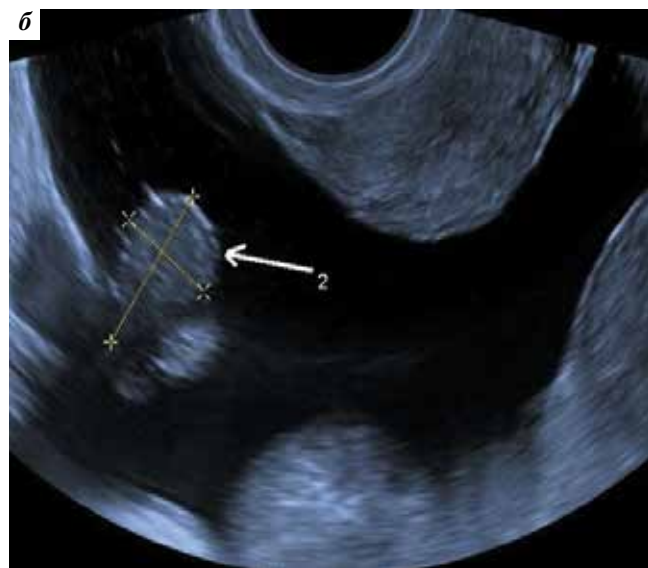
картирующийся типом 5 (синий цвет), средний коэффициент жесткости составил 10,2–32,2. Сolidно-кистозные образования в случаях опухоли Крукенберга картировались типом 4 (в равной степени встречались плотные и эластичные участки, картирующиеся синим и зеленым цветами).

Клиническое наблюдение

Больная Г., 52 лет, находилась на стационарном лечении в хирургическом отделении № 8 (опухолей женской репродуктивной системы) РОНЦ им. Н.Н. Блохина с 19.10.2015 по 03.11.2015 с диагнозом: рак желудка



Рис. 4. Ультразвуковая томограмма метастатических опухолей яичников: 1 – большие размеры опухоли яичника (а); 2 – маленький опухолево-измененный яичник (б)



T4aN2M0. Состояние после комбинированного лечения в 2014 г. Подозрение на метастаз в правый яичник.

Из анамнеза: в феврале 2014 г. по поводу рака желудка выполнены гастрэктомия, спленэктомия. Гистологическое заключение: перстневидно-клеточная аденокарцинома желудка. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме: оксалиплатин 130 мг/м^2 + кселода 2000 мг/м^2 .

При контрольном обследовании в поликлинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина по данным УЗИ органов малого таза от 09.10.2015: матка не увеличена, контур ровный, без узловых образований. Эндометрий не утолщен (+ 0,4 см). Шейка матки не гипертрофирована, без особенностей. Правый яичник размером $2,9 \times 1,2 \text{ см}$, в структуре определяется обильно васкуляризированное солидное образование диаметром 1,2 см с ровными четкими контурами (рис. 6). Левый яичник размером $3,2 \times 0,9 \text{ см}$, структура без явных признаков опухоли. Мочевой пузырь без экзофитных образований, стенки не утолщены, содержимое однородное. Дополнительные объемные образования и свободная жидкость в малом тазу не определяются. Заключение: подозрение на новообразование правого яичника (ультразвуковую картину сложно дифференцировать между метастатической

и первичной опухолью). Пациентка госпитализирована в гинекологическое отделение для хирургического лечения.

Эзофагогастродуоденоскопия от 25.09.2015: состояние после гастрэктомии без явных признаков рецидива. УЗИ вен нижних конечностей от 13.10.2015: данных за тромбоз не получено.

26.10.2015 выполнены лапароскопическая экстирпация матки с придатками, дренирование брюшной полости, лапаротомия, ревизия брюшной полости. Осложнений хирургического лечения не было.

Ход операции. Под эндотрахеальным наркозом выполнен разрез кожи длиной 1 см под пупком. При попытке создания пневмоперитонеума иглой Вереща отмечались технические сложности, воздух не нагнетался в брюшную полость. Под контролем камеры в правой подвздошной области введен порт. При этом обнаружено, что к брюшине передней брюшной стенки в области пупка подпаяна поперечная ободочная кишка. Предпринята попытка отделения кишки, при этом десерозирован ее участок на протяжении 1,0 см. В брюшную полость введены порт 10 мм и лапароскоп. В левой подвздошной области установлен порт 10 мм для манипулятора. Взяты смывы с брюшной полости. При ревизии видимые петли тонкой и толстой кишки, печень, желудок, селезенка, париетальная и висцеральная брюшина без патологии. Тело матки не увеличено. Левый яичник размером $3 \times 4 \text{ см}$, макроскопически не изменен. Правый яичник кистозно-солидной структуры, размером $5 \times 6 \text{ см}$, с гладкой капсулой, интимно подпаян к ребру матки. Создается впечатление о врастании опухоли яичника в тело матки. С учетом врастания опухоли в серозную оболочку матки решено выполнить экстирпацию матки с придатками. Пациентка в положении Тренделенбурга. Шейка матки в зеркалах взята на пулевые щипцы. Длина полости матки по зонду 5 см. Выполнено расширение цервикального канала расширителями Гегара до № 7,5. В полость матки установлен маточный манипулятор Клермон-Ферран. Клипированы и коагулированы круглые, воронко-тазовые и широкие связки матки. Коагулированы маточные сосуды и их вагинальные ветви. С помощью электрокоагулятора и аппарата LigaSure выполнена экстирпация матки с придатками. Препарат извлечен из брюшной полости через влагалище. Придатки справа отправлены на срочное гистологическое исследование, заключение — перстневидно-клеточная карцинома, вероятнее всего метастатической природы.

Гемостаз. Культия влагалища ушита отдельным вилкриловым швом. В месте стояния порта в правой подвздошной области в малый таз установлен силиконовый дренаж.

Учитывая сложности вхождения в брюшную полость иглой Вереща и десерозирование кишки при ее отделении, решено выполнить срединную лапаротомию. Острым путем поперечно-ободочная кишка отсепарована от брюшины передней брюшной стенки. При этом выявлено

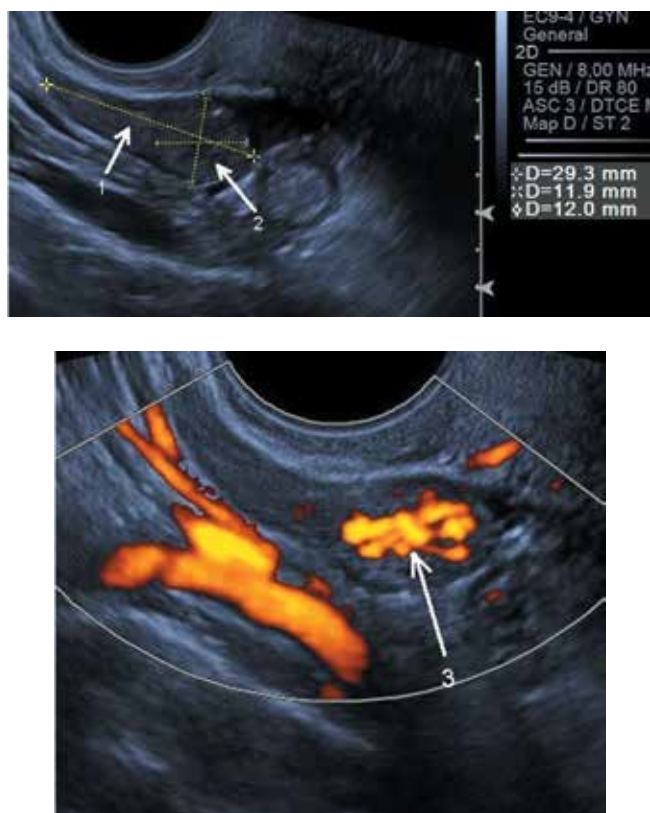


Рис. 6. Ультразвуковая томограмма неувеличенного яичника больной Г., в структуре которого определяется метастаз: 1 — неизмененная структура яичника; 2 — округлое солидное образование (метастаз); 3 — неоваскуляризация (режим энергетической доплерографии)

2 десерозированных участка размерами 1,0 и 0,8 см. Вся кишка тщательно осмотрена. Наложены серо-серозные швы на десерозированные участки толстой кишки. Установлен дополнительный дренаж в область правого подреберья.

Морфологическое исследование операционного материала

Макроскопическое описание. СИТО: для срочного патогистологического исследования доставлены правые придатки матки. Маточная труба: $5,5 \times 0,5 \times 0,5$ см, синюшно-розового цвета, поверхность серозы гладкая, блестящая. Яичник: $3,0 \times 1,5 \times 1,0$ см, с гладкой белесоватой блестящей поверхностью, эластической консистенции, рассечен до исследования, на разрезе субкортикально выявляется узел с довольно четкими границами, беловатого цвета, размером 1,2 см в наибольшем измерении. Для исследования взят срез узлового новообразования яичника.

1. Парафиновый контроль со срочного исследования.

2. Яичник без архива — плановое исследование.

3. Дополнительно матка с шейкой и придатками с одной стороны, надрезана по передней поверхности. Матка с шейкой размером $8 \times 3 \times 3$ см. Шейка матки диаметром 3 см. Слизистая оболочка серая, блестящая. Цервикальный канал с трабекулярными насечками. Полость матки щелевидная. Эндометрий тонкий, гладкий. В области задней стенки определяется утолщение эндометрия до 1 см на площади $1,5 \times 1,0$ см. Миометрий толщиной до 2 см, серого цвета. Труба длиной 4 см, диаметром 0,5 см, просвет щелевидный. Яичник размером $3 \times 2 \times 2$ см, поверхность морщинистая, ткань серая, плотная.

Микроскопическое описание. СИТО: при исследовании замороженных препаратов в исследованном узле выявляются разрастания перстневидно-клеточной карциномы, учитывая анамнестические данные — вероятнее всего, метастатической природы.

Плановое исследование от 26.10.2015: в ткани яичника, присланного на срочное исследование, определяется метастаз перстневидно-клеточного рака желудка — метастаз Крукенберга. В ткани второго яичника и стенках труб элементов опухолевого роста не определяется. Шейка матки выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. Эндометрий атрофичный. Слизистая оболочка цервикального канала представлена эпителием эндоцервикального типа.

Обсуждение

Одной из наиболее распространенных метастатических опухолей яичников является опухоль Крукенберга, которая представляет собой метастатическую перстневидно-клеточную аденокарциному яичника и составляет 1–2 % всех опухолей этой локализации. В 1896 г. Фридрих Крукенберг, немецкий гинеколог и патолог, описал предположительно новый тип первичной злокачественной опухоли яичника, и только 6 лет спустя была определена метастатическая

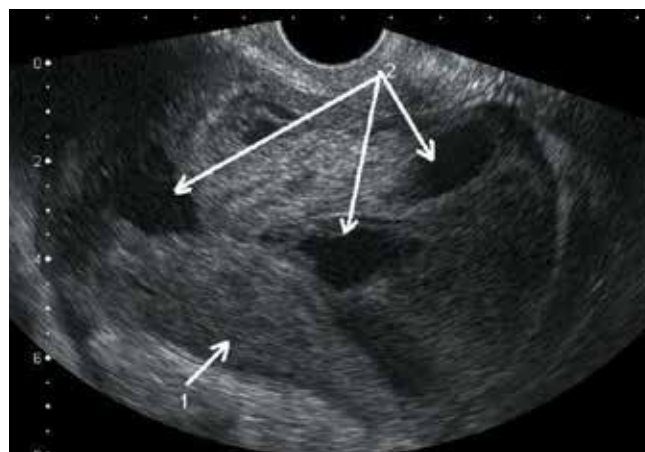


Рис. 7. Ультразвуковая томограмма опухоли Крукенберга: 1 — солидная структура; 2 — кистозные полости

природа этой опухоли. Рак желудка является основным источником метастазов Крукенберга, по различным данным — до 70 % [13]. Опухоль Крукенберга, как правило, характеризуется солидной гетерогенной структурой, наличием некротических зон и бугристой, но гладкой поверхностью (рис. 7). В ряде исследований было показано, что методика ультразвуковой томографии, обладающая высокими точностью выявления метастатического поражения яичников (около 97 %) и специфичностью (до 99 %), демонстрирует невысокую чувствительность — до 41 %, при этом частота ложноположительных результатов исследования составляет 53,6 %, ложноотрицательных — 0,74 % [15, 16].

При УЗИ в 64,6 % наблюдений метастазы в яичниках носят солидный характер, в 30,2 % — кистозно-солидный и только в 5,2 % — поликистозный [7]. Большинство метастатических опухолей умеренно или сильно васкуляризованы, однако, по данным некоторых авторов, нет никаких различий между картинами цветовой доплерографии метастазов рака желудка в яичники и других злокачественных новообразований яичников [7].

В нашем исследовании у 5 (36 %) больных диагностирована опухоль Крукенберга (см. рис. 7). При этом

в 2 наблюдениях она характеризовалась солидной структурой, а в 3 — солидной с единичными округлыми кистозными включениями.

Вариативность происхождения метастатических опухолей яичников требует тактически верного подхода при выборе дифференциально-диагностических алгоритмов исследования. В настоящее время, как показывают наши наблюдения, широкое использование в клинической практике ультразвуковых методов исследования позволяет увеличить процент раннего выявления опухолей яичников. Однако дифференциальная диагностика вторичных изменений в яичниках из-за схожести ультразвуковых картин вне зависимости от локализации первичной опухоли по-прежнему остается сложной задачей.

Вместе с тем своевременность выявления метастатического поражения яичников определяет тактику лечения и прогноз заболевания. Так, по данным С.Н. Нереди и соавт. (2007), у больных с синхронными метастазами рака желудка в яичники хирургическое лечение в объеме гастрэктомии (или резекции желудка) с овариоэктомией показано, в первую очередь, при отсутствии перитонеальных метастазов. В этом случае 2 года после операции переживают почти половина пациенток. При наличии

метастазов по брюшине операция носит в основном паллиативный характер. При метастазах в яичники, развившихся после резекции желудка, овариоэктомия показана больным, у которых прогрессирование заболевания наблюдается через 2 года и более после операции. В этом случае показатели выживаемости лучше, чем у оперированных по поводу «ранних» метастатических опухолей (медиана выживаемости, 1- и 2-летняя выживаемость составляют 11,1 мес, 48,6 и 32,4 % против 7,2 мес, 33,6 и 5,6 % соответственно).

В нашем исследовании метастатическое поражение яичников у 4 (28,5 %) больных диагностировано в течение 1-го года наблюдения после лечения рака желудка. Других признаков прогрессирования заболевания при этом не было.

Заключение

Наш практический опыт убедительно показывает, что современные возможности ультразвукового метода позволяют выявить бессимптомные и непальпируемые образования в неувеличенном яичнике. Такого рода доклиническая диагностика метастазов при адекватном мониторинге пациенток крайне важна для своевременной коррекции тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные образования в России и странах СНГ в 2012 году. М.: МИА, 2012. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Moscow: MIA, 2012. (In Russ.)].
2. Паяниди Ю.Г. Метастатические опухоли яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. [Payanidi Yu.G. Metastatic ovarian tumors. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2000. (In Russ.)].
3. Alvarado-Cabrero I., Rodríguez-Gómez A., Castelan-Pedraza J., Valencia-Cedillo R. Metastatic ovarian tumors: a clinicopathologic study of 150 cases. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2013;35(5):241–8. PMID: 24282903.
4. Yada-Hashimoto N., Yamamoto T., Kamiura S. et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases. *Gynecol Oncol* 2013;89(2):314–7. PMID: 12713997.
5. Lee S.J., Bae J.H., Lee A.W. et al. Clinical characteristics of metastatic tumors to the ovaries. *J Korean Med Sci* 2009;24(1):114–9. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.1.114. PMID: 19270823.
6. Ayhan A., Guvenal T., Salman M.C. et al. The role of cytoreductive surgery in nongenital cancers metastatic to the ovaries. *Gynecol Oncol* 2005;98(2):235–41. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.05.028. PMID: 15982725.
7. de Waal Y.R., Thomas C.M., Oei A.L. et al. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(7):1160–5. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181b33cce. PMID: 19823050.
8. Guerriero S., Alcazar J.L., Pascual M.A. et al. Preoperative diagnosis of metastatic ovarian cancer is related to origin of primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39(5):581–6. DOI: 10.1002/uog.10120. PMID: 21998039.
9. Kondi-Pafiti A., Kairi-Vasiliadou E., Iavazzo C. et al. Metastatic neoplasms of the ovaries: a clinicopathological study of 97 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(5):1283–8. DOI: 10.1007/s00404-011-1847-4. PMID: 21311903.
10. Sokalska A., Timmerman D., Testa A.C. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34(4):462–70. DOI: 10.1002/uog.6444. PMID: 19685552.
11. Антошечкина Е.Т. Особенности клиники и факторы прогноза при злокачественных опухолях яичников у женщин молодого возраста. В кн.: Диагностика и лечебная тактика при ранних формах злокачественных опухолей яичников. М., 1984. С. 121–4. [Antoshechkina E.T. Clinic peculiarities and prognosis factors at ovarian malignant tumors at young women. In: *Diagnostics and treatment tactics at early forms of ovarian tumors*. Moscow, 1984. Pp. 121–4. (In Russ.)].
12. Кочоян Т.М. Эндохирургия в диагностике и лечении больных с опухолями органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. [Kochoyan T.M. Endosurgery in diagnostics and treatment of patients with thoracic, abdominal and retroperitoneal organs. Thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2011. (In Russ.)].
13. Li W., Wang H., Wang J. et al. Ovarian metastases resection from extragenital primary sites: outcome and prognostic factor analysis of 147 patients. *BMC Cancer* 2012;12:278. DOI: 10.1186/1471-2407-12-278. PMID: 22759383.
14. Al-Agha O.M., Nicastrì A.D. An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(11):1725–30. DOI: 10.1043/1543-2165(2006)130[1725:AIALA KT]2.0.CO;2. PMID: 17076540.
15. Peng W., Hua R.X., Jiang R. et al. Surgical treatment for patients with Krukenberg tumor of stomach origin: clinical outcome and prognostic factors analysis. *PLoS One* 2013;8(7):e68227. DOI: 10.1371/journal.pone.0068227. PMID: 23874550.
- Чекалова М.А. Ультразвуковая томография в диагностике злокачественных опухолей яичников. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. [Chekalova M.A. Ultrasonic tomography in the diagnostics of malignant ovarian tumors. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 1989. (In Russ.)].

Эпидемиология и морфология раковых опухолей женских половых органов в Кабардино-Балкарской Республике за период 1990–2014 гг.

А.А. Тхакахов

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»;
Россия, 364907, Грозный, ул. Шерипова, 32

Контакты: Альмир Ахметович Тхакахов thakahov@mail.ru

Представлены структура и тренд заболеваемости, географическая распространенность, сравнительный анализ и морфология рака матки, яичников, влагалища и вульвы среди жительниц Кабардино-Балкарской Республики за период 1990–2014 гг. Темпы прироста этих новообразований значительно превышают общероссийские показатели, особенно в отношении карциномы эндометрия, но «омоложения» болезней в Кабардино-Балкарской Республике не наблюдается. Карциномы тела и шейки матки чаще встречаются среди жительниц горных районов региона, нежели равнинных. Раковые опухоли эндометрия и яичников в отличие от рака шейки матки чаще поражают городских жительниц. Полученные результаты позволяют активно выявлять больных на ранних стадиях заболеваний, эффективнее проводить диспансеризацию и профилактические мероприятия, планировать рациональную тактику лечения пациентов.

Ключевые слова: эпидемиология, морфология, рак, матка, яичники, влагалище, вульва, Кабардино-Балкарская Республика

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-3-76-79

Epidemiology and morphology of female genital organs cancer in Kabardino-Balkaria during the period from 1990 to 2014

A.A. Tkhakakhov

Medical Institute, Chechen State University; 32 Sheripova St., Grozny, 364907, Russia

The structure and trend of incidence, geographical prevalence, the comparative analysis and morphology of cancer of uterus, ovaries, vaginas and vulvas among inhabitants of Kabardino-Balkaria during 1990–2014 are presented. Rates of a gain of these new growths considerably exceed the all-Russian indicators especially concerning an endometrium carcinoma, but “rejuvenation” of diseases in Kabardino-Balkaria is not observed. Carcinomas of a body and a neck of a uterus meet among inhabitants of mountainous areas of the region than flat more often. Cancer tumors of endometrium and ovaries affect city dwellers, unlike a uterus neck more. The received results allow revealing actively patients at early stages of diseases, to hold medical examination and preventive events more effectively, to plan rational tactics of treatment of patients.

Key words: epidemiology, morphology, cancer, uterus, ovaries, vagina, vulva, Kabardino-Balkaria

Введение

Онкологические болезни с каждым годом ложатся все большим бременем на отечественное и мировое здравоохранение. В структуре заболеваемости и смертности во многих странах они начинают опережать болезни сердечно-сосудистой системы. Если за последние годы здравоохранение РФ добилось больших успехов в увеличении продолжительности жизни, снижении материнской и младенческой летальности, смертности от туберкулеза, болезней сердечно-сосудистой системы, то, по словам В.И. Скворцовой, чуть ли не единственным показателем, не внушающим оптимизма, является смертность от новообразований [1]. При этом давно установлено, что различия в экологической обстановке, этнических привычках обуславливают географические колебания в преобладании тех

или иных опухолей [2–4]. Наибольший вес в структуре онкологической заболеваемости в РФ у женщин имеют злокачественные новообразования репродуктивной системы [5]. Знание основных тенденций заболеваемости и смертности, процесса накопления контингентов необходимо для рационального планирования активного выявления больных, коечного фонда онкологических учреждений, диспансеризации и построения корректных реабилитационных программ. Не меньшее значение имеет изучение динамики заболеваемости раком органов репродуктивной системы и его эпидемиологии для уточнения патогенеза [6]. Однако в доступной специальной литературе приводятся статистические и клинические показатели этих нозологий только за отдельные годы и в отдельных странах, отсутствуют сведения по различным географическим

зонам, по городам и сельской местности. Поэтому мы поставили целью изучить эпидемиологические и морфологические особенности одних из наиболее актуальных онкологических заболеваний — раковых опухолей женских половых органов (матки, яичников, влагалища, вульвы) среди больных Кабардино-Балкарской Республики (КБР).

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире выявляется более 500 000 женщин, заболевших карциномой *шейки матки*. Рак шейки матки чаще встречается в репродуктивном возрасте (пик заболеваемости приходится на 40–45 лет). Микроскопические формы карциномы этой локализации в большинстве (70 %) случаев представлены плоскоклеточным раком, реже встречаются аденокарцинома и недифференцированный рак [3–9]. В РСФСР рак шейки матки в 1970 г. составил 27,9 случая на 100 тыс. населения, в 1980 г. — 23 [10], в РФ в 2005 г. — 16,7, в 2011 г. — 19,3 случая [2], а прирост с 1998 к 2013 г. составил 32,7 % (15,3 и 20,0 случая на 100 тыс. населения соответственно) [5], т. е. в среднем за год — 2,0 %. В начале XXI в. на Украине заболеваемость этой патологией составляла 18,1 случая на 100 тыс. женского населения [11], в Республике Беларусь в 2000 г. — 16,0, но с незначительным снижением по сравнению с предыдущими 20 годами и явной тенденцией к «омоложению» болезни [8].

По данным специальной литературы, частота рака *тела матки* в развитых странах неуклонно повышается, он занимает 1-е место среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы. Эта нозология наблюдается у женщин преимущественно в период менопаузы (после 50 лет). Гистологический вариант — чаще аденокарцинома (85 %), реже железисто-плоскоклеточный, недифференцированный рак [2–12]. Карцинома эндометрия среди жительниц РСФСР в 1970 г. имела показатель 6,7 больных на 100 тыс. женщин, в 1980 г. — 10,6 [6], в РФ в 1997 г. — 12,1, в 2007 г. — 14,8 [2], а прирост за период 1998–2013 гг. составил 57,0 % (соответственно 19,0 и 28,9 случая) [5], или в среднем 3,6 % в год. На Украине в начале XXI в. заболеваемость этой патологией составляла 23 случая на 100 тыс. женского населения [11], в БАССР/Республике Беларусь в 1977 г. — 7,3, а в 2000 г. — уже 20,3 [8]. Изменилось соотношение уровней заболеваемости раком тела и шейки матки: если еще 4–5 десятилетий назад по частоте встречаемости карцинома шейки значительно преобладала над таковой в теле матки, то в настоящее время картина противоположная [6, 8].

Карцинома *яичников* чаще встречается в возрасте 50–59 лет, в 2 раза чаще у нерожавших женщин, довольно часто (52,4 % случаев) поражение двустороннее [10]. Прирост нозологии в РФ с 1998 к 2013 г. составил 16,8 % (14,8 и 17,2 случая на 100 тыс. населения

соответственно) [5], т. е. в среднем 1,05 % в год. Заболеваемость раком яичников в Европе и Северной Америке в начале XXI в. составляла не менее 10 случаев на 100 тыс. женщин, на других континентах — до 7, в Республике Беларусь в 1999 г. — 14,7, а в 2000 г. — 15,7, гистологически более чем в 80 % случаев опухоль являлась серозной цистаденокарциномой [8], на Украине в 1999 г. — 15,6 [11].

В конце XX — начале XXI вв. в развитых странах Европы, Северной Америке, РФ и на Украине заболеваемость карциномой *женских наружных половых органов* составляла 3–5 % среди всех онкологических патологий [2, 6, 11], в Республике Беларусь — 2–3 % среди злокачественных новообразований женских гениталий с широкими возрастными рамками, но чаще в 60–70 лет; опухоли локализовались на больших и малых половых губах, реже на клиторе, морфологически почти всегда проявлялись плоскоклеточной формой [8]. По мере старения вероятность возникновения рака вульвы и вагины возрастает, в возрасте 85 лет и старше достигая уровня заболеваемости карциномой шейки и тела матки [6]. Рак *влагалища* в начале XXI в. в РФ и Республике Беларусь составлял 1–2 %, на Украине — 2,0–2,5 % среди злокачественных опухолей женских гениталий, преимущественно возникал в возрасте 50–60 лет, гистологически был представлен плоскоклеточной формой, редко — аденокарциномой [2, 8, 12].

Материалы и методы

Территориальной особенностью КБР является наличие множества географических ландшафтов: от степных районов до зон вечной мерзлоты. Изучали и сравнивали эпидемиологические показатели в горных (Эльбрусский, Черекский, Зольский) и равнинных (Терский, Прохладненский, Майский) районах региона, а также в 3 наиболее крупных городах (Нальчик, Прохладный, Баксан) и в остальной местности. Численность населения КБР в эти годы колебалась в пределах 860–900 тыс. человек. Материалом для исследования явились годовые отчеты ГУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава КБР (ОД) за 1990, 1995, 2000, 2005, 2009–2014 гг. и архивный биопсийный и послеоперационный материал ГУЗ «Патологоанатомическое бюро» Минздрава КБР (ПАБ) за 2008–2012 гг.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам доля онкогинекологической патологии (раковые новообразования яичников, матки, влагалища и вульвы) в структуре всех злокачественных опухолей женского населения КБР составляет 16,4 %. Раковые опухоли *матки* среди женщин КБР многие годы по частоте устойчиво занимают 3-е место после карциномы

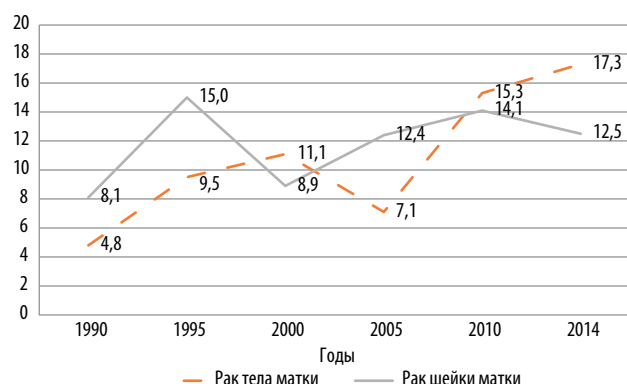


Рис. 1. Заболеваемость раком тела и шейки матки на 100 тыс. населения в Кабардино-Балкарской Республике за период 1990–2014 гг.

молочной железы и злокачественных эпителиальных новообразований кожи (рис. 1). Особенно внушительный тренд учащения за 25-летний период наблюдается у карциномы эндометрия – 360,4 % (среднегодовой темп прироста 14,4 %), для шейки матки он составил 154,3 %, или в среднем 6,2 % в год, поэтому в течение последних десятилетий частота рака тела матки стала преобладать.

При этом рак тела матки в основном встречается после 60 лет – 52,2 % (при локализации в шейке матки на эту возрастную группу приходится только 33,5 % случаев); на возрастную группу 50–59 лет пришлось 31,1 % больных. Зато значительная доля карциномы шейки матки (38,0 %) регистрируется у женщин в возрасте до 50 лет, в то время как для рака тела матки этот показатель составил лишь 16,7 % (рис. 2). Среди жительниц горных районов региона раковые неоплазии обеих локализаций выявлялись в 1,6 раза чаще, нежели у больных, проживавших в равнинных местностях. И если в сельской популяции рак шейки матки обнаруживался несколько чаще (в 1,2 раза), чем в городской, то в отношении карциномы эндометрия картина была противоположной.

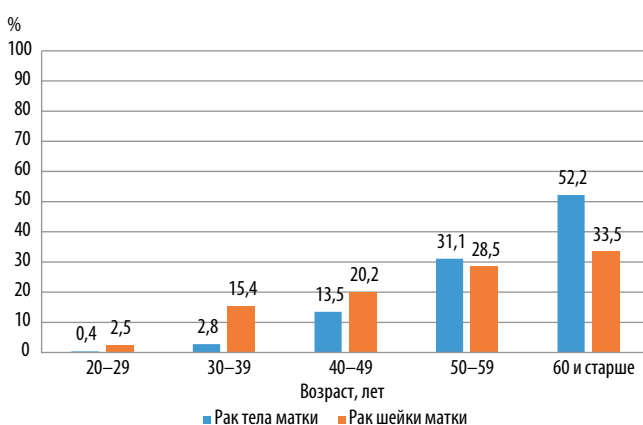


Рис. 2. Распределение и соотношение больных раком тела и шейки матки по возрастным группам в Кабардино-Балкарской Республике за 2008–2012 гг.

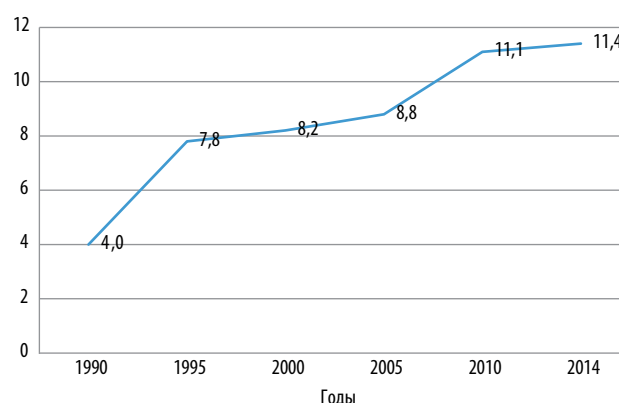


Рис. 3. Заболеваемость раком яичников на 100 тыс. населения в Кабардино-Балкарской Республике за период 1990–2014 гг.

В условиях ПАБ за период 2008–2012 гг. по поводу злокачественных опухолей матки проведено 359 микроскопических исследований биопсийного и послеоперационного материала. По гистологическому строению в теле матки преобладал железистый рак (аденокарцинома) – у 80,5 % больных, на карциносаркому пришлось 6,7 % наблюдений, в единичных случаях встретились плоскоклеточный рак, лейомиосаркома, недифференцированный рак. Карцинома шейки матки морфологически преимущественно являлась плоскоклеточной – 82,2 % случаев, аденокарцинома ее канала выявлена у 7,1 % пациенток, очень редко встречались также железисто-плоскоклеточный и недифференцированный рак.

Заболеваемость злокачественными опухолями **яичников** среди жительниц КБР имеет тенденцию к неуклонному и значительному увеличению: за 25-летний период (1990–2014 гг.) прирост числа впервые выявленных случаев составил 285 % (рис. 3), а среднегодовой тренд учащения – 11,4 %.

Наиболее подвержены поражению злокачественными опухолями яичников в КБР возрастные группы женщин 50–59 лет – 31,7 % (см. таблицу) и 70 лет и старше – 26,0 %; единичные случаи данных болезней диагностировались в возрастных группах 20–29 и 30–39 лет – по 1,9 %. Среди городского населения КБР злокачественные опухоли яичников выявляются в 1,5 раза чаще, чем у жительниц сельской местности: за период 2009–2014 гг. соответственно 11,2 и 7,6 больных на 100 тыс. женской популяции. А вот различия в заболеваемости среди пациенток горных и равнинных районов отсутствуют (по 8,8 случая).

За период 2008–2012 гг. в условиях ПАБ по поводу злокачественных новообразований яичников исследовано 349 микроскопических анализов биопсийного и послеоперационного материала. При этом установлено, что почти 90 % наблюдений по гистологическому строению приходятся на аденокарциному, а остальные – на злокачественную гранулезоклеточную

Распределение числа больных раком яичников по возрастным группам в Кабардино-Балкарской Республике в 2013–2014 гг.

Возраст, лет	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70 и более	Всего
Число больных	2	2	23	33	17	27	104

опухоль (из эпителиальных клеток зрелых фолликулов). В 21,3 % всех случаев железистого рака яичников процесс носил двусторонний характер.

Доля раковых опухолей **женских наружных половых органов и влагалища** в КБР в структуре онкогинекологической заболеваемости составляет 2,5 %. По поводу этих новообразований в условиях ПАБ за 2008–2012 гг. проведено 71 микроскопическое исследование биопсийного и послеоперационного материала. Во всех случаях выявлена плоскоклеточная карцинома (с ороговением и без такового), а возраст пациенток превышал 50 лет.

Заключение

Таким образом, в КБР за последние десятилетия наблюдается увеличение случаев впервые выявленных злокачественных эпителиальных опухолей женских половых органов, особенно тела матки. Темпы прироста их заболеваемости значительно превосходят средние показатели по РФ, но тенденции к «омоложению» болезней нет. В отличие от общероссийских данных, согласно которым рак в теле матки стабильно обнаруживается чаще, чем в шейке, в КБР это соотношение в разные годы

скачкообразно меняется. При этом карцинома эндометрия более чем в половине случаев наблюдается у женщин в возрасте старше 60 лет, чаще встречается в горных районах региона и среди городских жительниц, а по гистологическому строению, в отличие от данных других авторов, менее склонна к ведущей форме (аденокарциноме). Карцинома шейки матки в 2/3 случаев встречалась у женщин в возрасте до 60 лет, тоже чаще в горных местностях, но в основном у сельского населения, морфологически с большим уклоном к плоскоклеточной форме. Динамика заболеваемости злокачественными эпителиальными опухолями яичников в КБР также показывает значительное учащение, превосходя по темпу прироста показатели по РФ. При этом большинство пациенток входят в возрастную группу 50–59 лет; среди больных городских жительниц зарегистрировано в 1,5 раза больше, чем сельских. Знание факторов риска развития злокачественных опухолей, их распространенности среди населения, преобладающего гистологического строения позволяет активно выявлять пациенток на ранних стадиях заболеваний, эффективнее проводить диспансеризацию и профилактические мероприятия, планировать рациональную тактику лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дорофеева С. Чего ждать от медицины? Какие изменения происходят в здравоохранении. Аргументы и факты 2016;(21):21. [Dorofeeva S. What shall we expect from medicine? What changes are taking place in healthcare. Argumenty i fakty = Arguments and Facts 2016;(21):21. (In Russ.)].
2. Клиническая онкология. Под ред. П.Г. Брюсова, П.Н. Зубарева. СПб.: СпецЛит, 2012. 455 с. [Clinical oncology. Ed. by P.G. Bryusov, P.N. Zubarev. Saint Petersburg: SpetsLit, 2012. 455 p. (In Russ.)].
3. Патология. Руководство. Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 960 с. [Pathology. Manual. Ed. by M.A. Pal'tsev, V.S. Paukov, E.G. Ulumbekov. Moscow: GEOTAR-MED, 2002. 960 p. (In Russ.)].
4. Онкология. Полный справочник. Под ред. Ю.Ю. Елисеева. М.: Эксмо, 2007. 490 с. [Oncology. Complete reference book. Ed. by Yu.Yu. Eliseev. Moscow: Eksmo, 2007. 490 p. (In Russ.)].
5. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Старинский В.В., Грецова О.П. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2014;(5):5–10. [Petrova G.V., Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Gretsova O.P. Malignant tumors' morbidity of the Russian population. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = Oncology. P.A. Herzen Journal 2014;(5):5–10. (In Russ.)].
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 542 с. [Bokhman Yu.V. Manual in oncogynecology. Saint Petersburg: Foliant, 2002. 542 p. (In Russ.)].
7. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. М.: Медицина, 2005. 424 с. [Pal'tsev M.A., Anichkov N.M. Atlas of human pathologic tumors. Moscow: Meditsina, 2005. 424 p. (In Russ.)].
8. Вишневская Е.Е. Предопухолевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. Минск: Вышэйшая школа, 2002. 416 с. [Vishnevskaya E.E. Pre-tumor diseases and malignant tumors of women genitals. Minsk: Vusheyshaya shkola, 2002. 416 p. (In Russ.)].
9. Кондриков Н.И. Патология матки. М.: Практическая медицина, 2008. 240 с. [Kondrikov N.I. Uterine pathology. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2008. 240 p. (In Russ.)].
10. Профилактика злокачественных опухолей. Под ред. акад. А.И. Серебровой, С.А. Холдина. М.: Медицина, 1974. 292 с. [Prophylactics of malignant tumors. Ed. by acad. A.I. Serebrova, S.A. Kholdin. Moscow: Meditsina, 1974. 292 p. (In Russ.)].
11. Бондарь Г.В., Яремчук А.Я., Диденко И.К. и др. Справочник онколога. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 400 с. [Bondar' G.V., Yaremchuk A.Ya., Didenko I.K. et al. Oncologist's manual. Moscow: MEDpress-inform, 2003. 400 p. (In Russ.)].
12. Справочник по онкологии. Под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова. Киев: Здоров'я, 2000. 558 с. [Oncology manual. Ed. by S.A. Shalimov, Yu.A. Grinevich, D.V. Myasoedov. Kiev: Zdorov'ya, 2000. 558 p. (In Russ.)].

Проблемы диагностики и лечения рака маточной трубы (клинический случай)

Н.Е. Левченко, С.В. Муштенко, М.В. Савостикова, Т.И. Захарова

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Наталья Евгеньевна Левченко levch.1975@mail.ru

Клиническое наблюдение редкой первичной эпителиально-мезенхимальной злокачественной опухоли маточной трубы и трудности ее дооперационной диагностики и последующего лечения легли в основу представленной статьи. Сопоставление собственных данных с международным опытом показало, что прогностически значимыми факторами для таких пациенток будут являться: возраст, стадия заболевания, объем остаточных опухолевых масс, уровень СА-125, степень сосудистой инвазии и дифференцировки эпителиального компонента. Проведенный анализ демонстрирует сложность ранней диагностики злокачественных новообразований маточных труб и непредсказуемость роста опухолей смешанного типа. В связи с этим мы считаем, что разбор особенностей редких морфологических форм опухолей является актуальным для расширения клинического опыта врачей.

Ключевые слова: рак маточной трубы, саркома маточной трубы, карциносаркома, диагностика, лечение

DOI: 10.17 650/1994-4098-2016-12-3-80-86

Problems of diagnostics and treatment of uterine tube cancer (clinical case)

N.E. Levchenko, S.V. Mushtenko, M.V. Savostikova, T.I. Zakharova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

The clinical case of seldom found pathology — primary cancer of the uterine tube including at the same time both epithelial and sarcomatous component of a tumor is described. Data on a cancer of a uterine tube which, being a rare tumor are submitted, is morphologically similar to an ovary carcinoma. Predictively significant factors for this tumor are the disease stage, volume of residual tumoral masses, SA-125 indicators, and also as those the vascular invasion, degree of a differentiation of a tumor and age of patients are considered. On the basis of our supervision and clinical experience we came to a conclusion that this clinical case emphasizes not specificity of a current and complexity of timely diagnosis of a disease. Thus, an actual task is research of this problem for the purpose of improvement of quality of early diagnosis of primary cancer of uterine tube and use of new modern methods of treatment.

Key words: cancer of uterine tube, sarcoma of uterine tube, carcinosarcoma, diagnosis, treatment

Введение

Рак маточной трубы (РМТ) — наиболее редкая злокачественная опухоль женских половых органов, частота встречаемости которой в мире составляет от 0,11 до 1,18 % [1]. По имеющимся статистическим данным, в США в среднем ежегодно регистрируется 3,6 случая злокачественных новообразований маточных труб на 1 млн женщин [2]. По данным Финского ракового регистра, заболеваемость карциномами маточных труб за 40 лет возросла в 4,5 раза: с 1,2 на 1 млн в 1953–1957 гг. до 5,4 на 1 млн женщин в 1993–1997 гг. [3]. РМТ чаще выявляется в возрасте 40–60 лет [4].

Редкость заболевания обуславливает трудности верификации и стандартизации тактики терапии трубной карциномы. В настоящее время определение первичной карциномы маточной трубы проводят на основании критериев, предложенных С.У. Ну и соавт. в 1950 г. [5]: 1) опухоль при макроскопическом исследовании локализуется в маточной трубе; 2) при микроскопическом исследовании полностью

поражена слизистая оболочка, опухоль имеет папиллярный рисунок строения; 3) если стенка трубы поражена на большом протяжении, определяется переход между непораженным и пораженным трубным эпителием; 4) большая часть опухоли содержится в маточной трубе, а не в яичнике или матке. Морфологически злокачественные эпителиальные опухоли маточных труб могут быть представлены карциномами всех клеточных типов, свойственных раку яичника. Частоту этих типов сложно установить, так как во всех крупных опубликованных исследованиях опухоли классифицированы только на основании их архитектуры с разделением на папиллярный, альвеолярный, железистый или солидный типы роста [6].

Считают, что развитие РМТ обусловлено дисгормональными нарушениями в гипофизарно-оваральной системе. Факторами, способствующими возникновению РМТ, служат острые воспалительные заболевания полости малого таза в анамнезе (воспалительные заболевания маточных труб отмечают более

чем у 1/3 больных), бесплодие (частота встречаемости 40–71 %), возраст старше 40 лет [7]. В последние годы появились сообщения, свидетельствующие о возможной вирусной этиологии РМТ. Малое число наблюдений затрудняет выяснение этиологических и прогностических факторов, присущих РМТ. Большинство авторов считают, что бесплодие является характерной особенностью больных карциномой фаллопиевой трубы, сочетание этих патологических состояний встречается в 17–37 % случаев [8]. В 1980-х годах в литературе обсуждался вопрос о значении туберкулезной и других инфекций в этиологии трубной карциномы, поскольку была замечена более высокая частота инфекционного сальпингита при РМТ. Но к настоящему времени хроническое воспаление не рассматривается как predisposing фактор для развития РМТ [9]. Хотя сальпингит, особенно хронический туберкулезный, может быть ассоциирован с псевдоканцероматозной реактивной эпителиальной гиперплазией, что может привести к ошибочному диагнозу трубной карциномы.

Более чем в 95 % случаев злокачественное новообразование маточной трубы представлено карциномой, редко – саркомой [10]. Большинство авторов выделяют в качестве одного из основных гистологических типов серозную карциному маточной трубы. По разным оценкам, частота ее составляет до 85 %, далее по частоте следуют эндометриоидная карцинома (5–42 %) и недифференцированная карцинома (5–10 %). Другие разновидности и гистологические типы карцином маточных труб также рассматриваются некоторыми авторами и выделены в классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), например светлоклеточная и папиллярная карциномы.

Саркомы маточной трубы составляют 0,1–0,5 % всех злокачественных новообразований женских половых органов. Они представляют собой карциносаркомы (менее 4 % всех смешанных мюллеровских опухолей). В англоязычной литературе описано около 50 подобных наблюдений [11]. Саркомы маточной трубы возникают, как правило, в возрасте 50–60 лет (средний возраст 59 лет). В подавляющем большинстве случаев диагноз ставится во время операции, до операции диагностируется рак яичников. В 75 % наблюдений на момент хирургического вмешательства отмечалось распространение опухоли за пределы маточных труб [12].

Гистологически более чем в 50 % наблюдений (в 31 из 53) выявляются гетерологические типы смешанных мюллеровских опухолей, что связано с более неблагоприятным прогнозом. В гетерологических опухолях чаще всего встречаются элементы хондросаркомы (45 %) и рабдомиосаркомы (12 %). В литературе описано 17 случаев лейомиосарком маточной трубы [13].

Саркома маточной трубы может развиваться из ее слизистой или мышечной оболочки. Макроскопически имеет вид полиповидной опухоли, иногда напо-

минает цветную капусту. При запаивании ампулярного отдела маточная труба приобретает вид мешотчатой опухоли с серозным или слизисто-геморрагическим содержимым, мало отличается от рака. Микроскопически в основном представляет собой карциносаркому. Рано метастазирует в яичник, сальник, печень, легкие и т. д. Клиника такая же, как и при РМТ. Диагноз устанавливают во время операции после гистологического исследования удаленной опухоли. Во время операции необходимо по возможности удалить первичную опухоль и все операбельные метастазы. В качестве дополнительной терапии применяют лучевое и лекарственное лечение. Из описанных в литературе 53 случаев карциносарком маточной трубы 30 пациенткам была выполнена гистерэктомия и двусторонняя аднексэктомия, в 4 случаях – удаление придатков матки с одной или двух сторон и в 6 – удаление большого сальника, дистанционная лучевая терапия проведена 17 больным [13]. Часто применяемым режимом химиотерапии при карциносаркомах маточных труб является CAP – комбинация циклофосфида, доксорубина и цисплатина. Редко использовались режимы AP (доксорубин + цисплатин), CAOS (актиномицин D + доксорубин + винкристин + циклофосфамид), CYVADIC (циклофосфамид + винкристин + доксорубин + дакарбазин), VCR (винкристин) + Act-D (актиномицин-D) + CTX (циклофосфамид), VCR (винкристин) + ADM (доксорубин) + CTX (циклофосфамид), CCDP (цисплатин) + CTX (циклофосфамид) и TC (паклитаксел + карбоплатин). Мало случаев с описанием использования таксанов, особенно в адьювантном режиме, однако перспектива их применения весьма вероятна.

Внимание привлекает случай успешного лечения пациентки с IIIc стадией (по классификации International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) смешанной мюллеровской опухоли правой маточной трубы [14]. На 1-м этапе 71-летней пациентке выполнена резекция опухоли, удаление правых придатков матки и большого сальника. Интраоперационно выявлены множественные опухолевые узлы на сигмовидной кишке размером от 3 до 7 см. Далее пациентке было проведено 3 курса химиотерапии в режиме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5 каждый 21-й день, после чего выполнена циторедуктивная операция в объеме гистерэктомии, левосторонней аднексэктомии, тазовой и парааортальной лимфодиссекции. Был достигнут частичный эффект – размеры опухолевых узлов на сигмовидной кишке после химиотерапии уменьшились на 60 % (с 7,5 до 3,0 см). Пациентка жива 28 мес без признаков рецидива заболевания [14].

В целом прогноз при саркомах маточной трубы неблагоприятный, большинство больных умирают от прогрессирования заболевания в течение 2 лет.

В доступной нам литературе из 53 описанных клинических случаев смешанных мюллеровских опухолей маточных труб известно только 3 случая 5-летней безрецидивной выживаемости после комбинированного лечения [15].

Основные пути метастазирования при раке маточной трубы

Выделяют основные пути опухолевой диссеминации РМТ: лимфогенный, гематогенный и имплантационный. Лимфогенное метастазирование наблюдается чаще, чем при раке яичников. Маточная труба обильно снабжена лимфатическими сосудами, которые впадают в яичниковые лимфатические сосуды, заканчивающиеся в парааортальных лимфатических узлах. Возможен также внутритазовый ток лимфы с дренированием в верхние ягодичные лимфатические узлы. Существование анастомозов между лимфатическими сосудами круглой связки матки определяет развитие метастазов в паховых лимфатических узлах. Достаточно часто (до 5 %) наблюдают поражение надключичных лимфатических узлов.

Помимо этого, при РМТ отмечают поражение ряда органов малого таза (прежде всего яичников, затем матки, ее связочного аппарата и влагалища). С момента вовлечения 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.

По мнению ряда исследователей [16], прогностически значимыми факторами для РМТ являются стадия заболевания, объем остаточных опухолевых масс, показатели СА-125, а также не исключаются возраст, сосудистая инвазия, степень дифференцировки опухоли. При этом редкость опухоли не позволяет статистически проанализировать каждый указанный фактор прогноза достоверно. В связи со способностью опухоли к имплантационному, лимфогенному и гематогенному распространению показатели 5-летней выживаемости различаются от 30 до 57 % в зависимости от морфологической структуры [17]. Поэтому важно при морфологическом анализе пользоваться современной классификацией, 4-й редакцией, одобренной ВОЗ и Международным агентством по изучению рака в 2014 г. [18]. Основное ее отличие от предыдущих классификаций — замена степеней дифференцировки серозных опухолей на 2 степени злокачественности (high grade и low grade). Эти опухоли встречаются наиболее часто — в 60–72 % наблюдений. Смешанные опухоли наблюдаются крайне редко и составляют не более 1 % случаев.

Особенности оценки распространения болезни остаются в ведении классификации TNM. Последний

пересмотр FIGO одобрен в 2014 г. и предложен для одобрения в комитет Union for International Cancer Control в 2016 г. Пока в России используется система стадирования 2009 г. [19].

Диагностика рака маточной трубы

Предоперационная диагностика РМТ крайне малоинформативна (всего 10 %) [20]. Даже интраоперационно диагноз устанавливают только в 50 % случаев. Клинические симптомы или отсутствуют, или малоспецифичны: выделения переменного патологического характера, сочетающиеся с болевым синдромом. Наиболее часто при РМТ в малом тазу слева или справа от матки пальпируется объемное образование диаметром ≥ 3 см, хотя ультразвуковые находки метастатического поражения лимфатических узлов (парааортальных, надключичных, шейных) могут быть первым клиническим признаком РМТ.

Учитывая отсутствие высокоинформативного метода диагностики, применяют комплексный подход, включающий целый ряд клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Наиболее часто выполняют ультразвуковое исследование и рентгеновскую компьютерную томографию (КТ), лапароскопию, определяют опухоль-ассоциированные маркеры.

Лабораторные исследования. Одним из наиболее интересных и перспективных направлений в диагностике РМТ считают определение опухолевого маркера СА-125, который повышается в 85 % случаев заболевания. У больных с I–II стадией РМТ СА-125 повышается в 68 % случаев, что значительно чаще, чем при раке яичников ранних стадий, а у больных с III–IV стадией — в 95 % случаев. Поэтому это достаточно ранний и чувствительный метод для определения прогрессирования и рецидивирования опухоли.

Инструментальные исследования. В диагностике РМТ широко применяют ультразвуковую томографию органов малого таза и брюшной полости. Чем сложнее ультразвуковое строение исследуемого образования, тем больше вероятность наличия злокачественной опухоли. При трансвагинальной сонографии стенки трубы обычно утолщены, с папиллярными разрастаниями. Маточная труба расширена и неоднородна, имеется гипоехогенное включение — опухоль солидного или кистозно-солидного строения. Важную в диагностическом отношении информацию можно получить с помощью КТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза. Особенно актуально применение КТ для определения точной локализации, формы опухоли, взаимоотношений с окружающими тканями. Для дальнейшей диагностики можно выполнять лапароскопию, что позволяет не только оценить операбельность, но и морфологически верифицировать диагноз у 95 % больных [21].

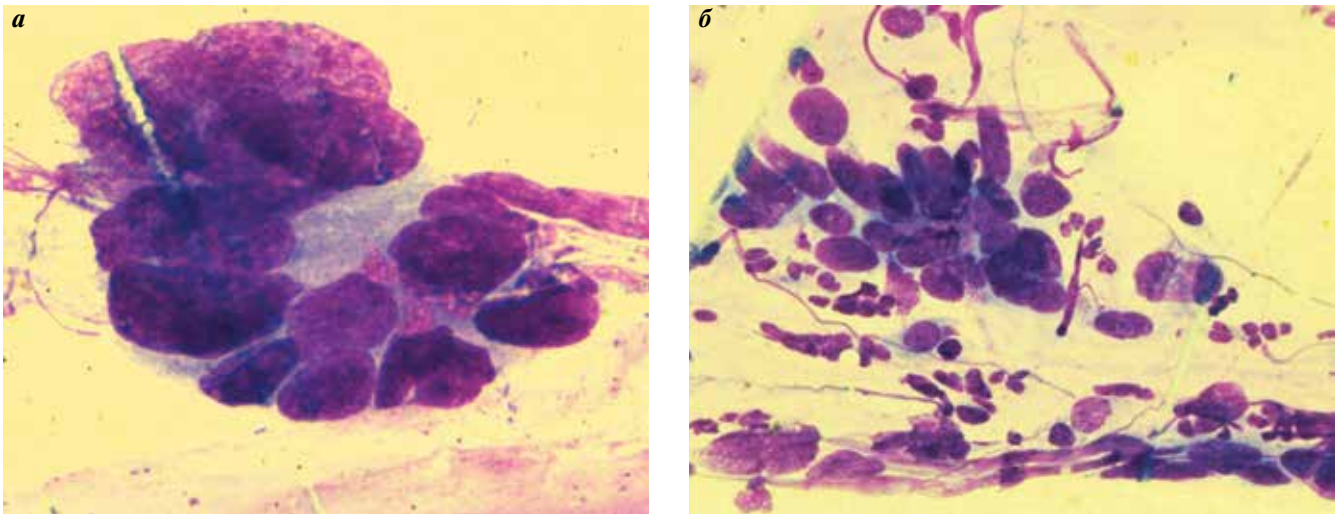


Рис. 1. Соскоб из цервикального канала. Отдельные комплексы низкодифференцированной аденокарциномы (а — $\times 200$; б — $\times 100$)

Клинический случай рака маточной трубы

Больная Б., 64 лет. Из анамнеза известно, что заболевание протекало без ярко выраженных клинических симптомов. При ежегодном профилактическом осмотре были взяты мазки на цитологическое исследование с шейки матки и из цервикального канала, а также по рекомендации гинеколога было проведено трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза, при котором по ходу цервикального канала был обнаружен гиперваскуляризированный эхонегативный участок размером $0,8 \times 1,0$ см. При этом тело матки несколько увеличено, в структуре миометрия множественные миоматозные узлы максимальным размером до 2,2 см. Эндометрий до $+0,4$ см. Правый яичник размером $2,4 \times 1,4$ см, по наружному контуру — тонкостенная киста до 1,0 см. Левый яичник размером $2,3 \times 1,3$ см, структура без особенностей. Свободная жидкость и дополнительные объемные образования в малом тазу и брюшной полости не определялись.

При цитологическом исследовании цервикального канала были обнаружены клетки и небольшие комплексы клеток низкодифференцированной аденокарциномы (рис. 1). Для цитологического анализа был взят аспират из полости матки, в котором также определялись комплексы опухолевых клеток с аналогичной цитоморфологией (рис. 2).

Учитывая возраст больной и анамнестические данные, было решено выполнить лапароскопическую экстирпацию матки с придатками.

При ревизии брюшной полости было обнаружено около 50 мл свободной жидкости, ее эвакуировали с помощью иглы Вереша и отправили на срочное цитологическое исследование. Цитологический анализ выпота выявил в цитограмме множество комплексов клеток аденокарциномы, образующих папиллярные структуры (рис. 3).

В тот же день провели иммуноцитохимическое исследование клеток опухоли выпота. Анализ выявил

экспрессию следующих маркеров: CK7, CK20, WT1, CA-125 (рис. 4–7).

Положительная реакция рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона определялась в единичных клетках и была слабовыраженной (рис. 8).

Таким образом, цитологическое и иммуноцитохимическое заключение соответствовало серозной папиллярной аденокарциноме с низкой степенью дифференцировки.

При дальнейшей ревизии малого таза: тело матки увеличено до 6–7 нед беременности за счет множественных миоматозных узлов, маточные трубы справа и слева визуально не изменены, правый яичник размером $2,5 \times 2,0$ см, склерозирован, левый — $3,0 \times 1,5$ см, также склерозирован. В области правого угла матки — белесоватый опухолевый узел рыхлой консистенции размером $1,5 \times 1,5$ см. По всей поверхности матки и брюшине

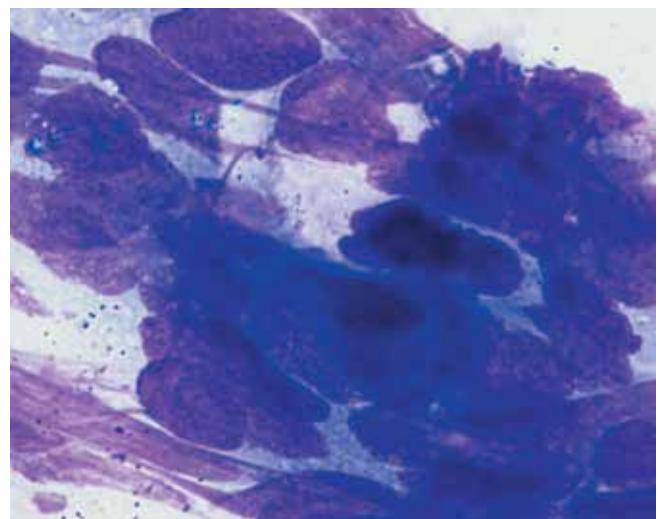


Рис. 2. Аспират из полости матки. Определяются комплексы низкодифференцированной аденокарциномы ($\times 200$)

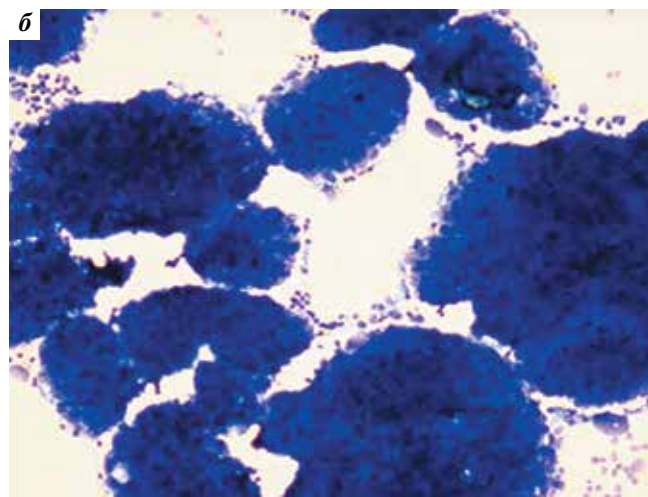
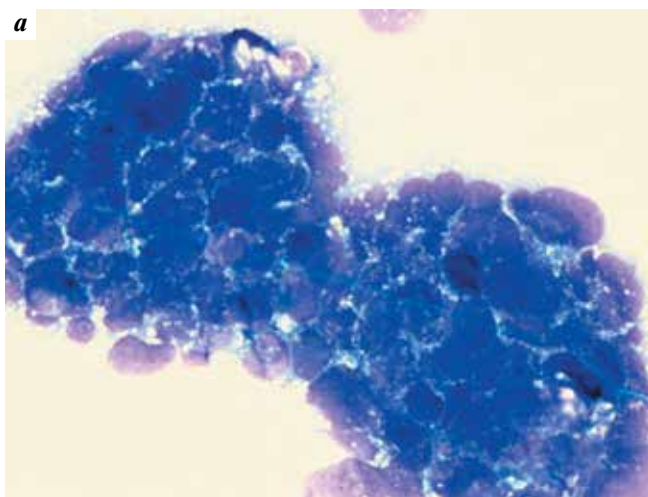


Рис. 3. Выпот из брюшной полости. Определяются сосочкоподобные комплексы клеток аденокарциномы (а — $\times 200$; б — $\times 100$)

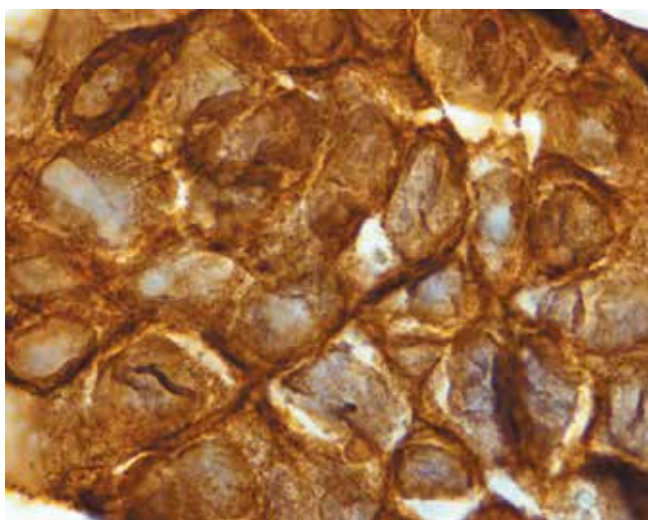


Рис. 4. Выпот из брюшной полости. Положительная иммуноцитохимическая реакция CK7 в цитоплазме клеток опухоли ($\times 400$)

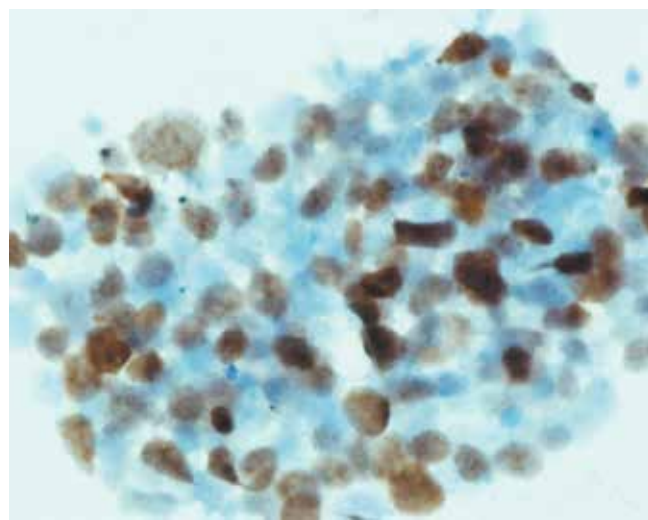


Рис. 6. Выпот из брюшной полости. Положительная иммуноцитохимическая реакция маркера WT1 в ядрах опухолевых клеток ($\times 200$)

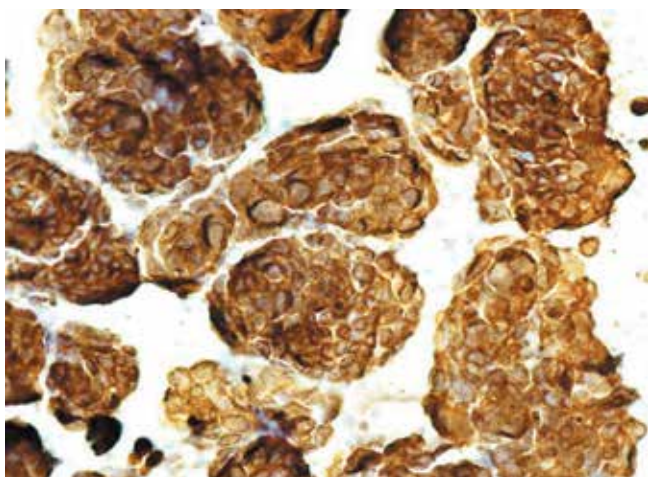


Рис. 5. Выпот из брюшной полости. Положительная иммуноцитохимическая реакция CK20 в цитоплазме опухолевых клеток ($\times 100$)

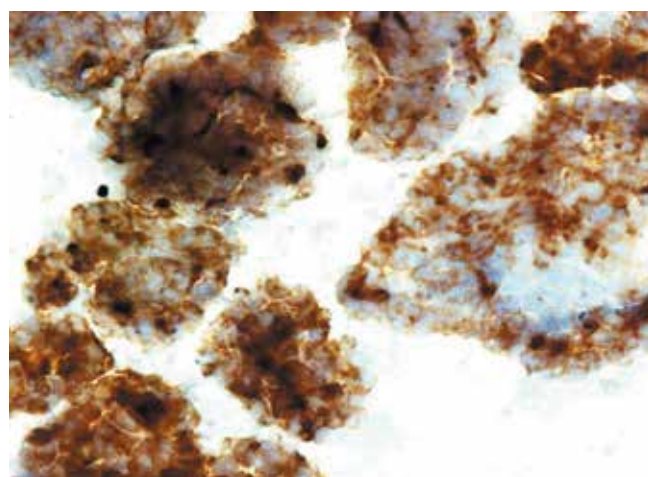


Рис. 7. Выпот из брюшной полости. Положительная цитоплазматическая иммуноцитохимическая реакция СА-125 в клетках опухоли ($\times 100$)

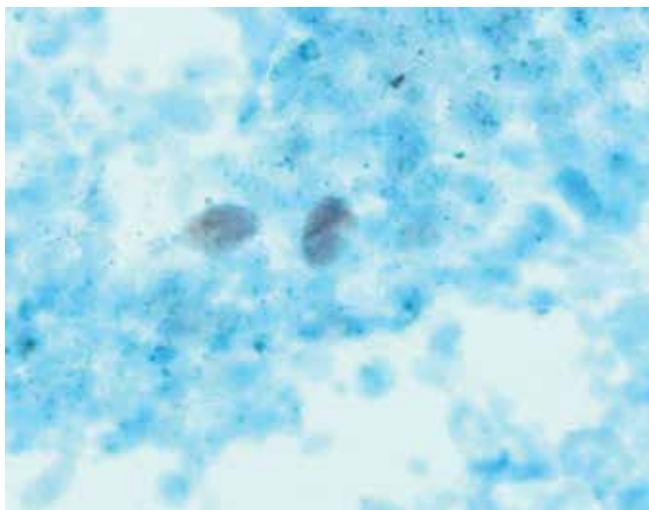


Рис. 8. Выпот из брюшной полости. Слабоположительная ядерная иммуноцитохимическая реакция рецепторов эстрогенов и рецепторов прогестерона в единичных клетках опухоли ($\times 100$)

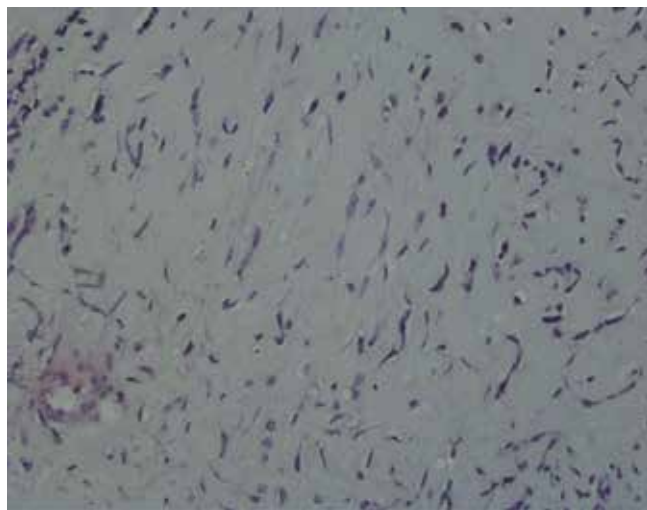


Рис. 10. Мезенхимальный компонент карциносаркомы — хондросаркома ($\times 20$)

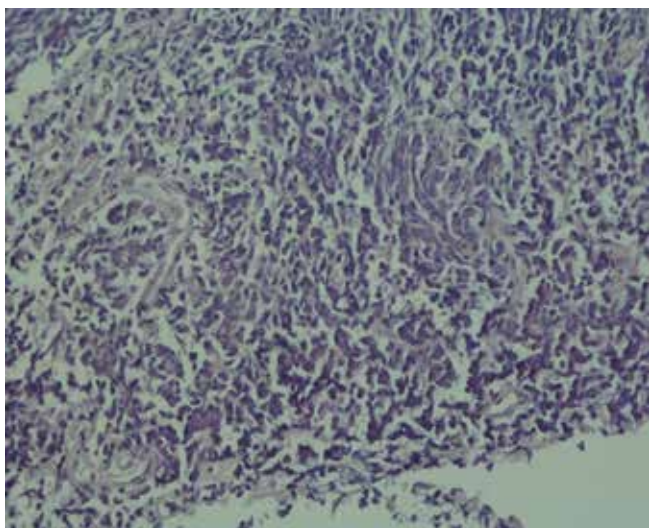


Рис. 9. Эпителиальный компонент карциносаркомы — серозная аденокарцинома высокой степени злокачественности ($\times 20$)

малого таза обнаружены мелкие опухолевые очаги размером 0,1–0,4 см. После выполнения пангистерэктомии макропрепарат отправлен на срочное гистологическое исследование.

По результатам срочного гистологического исследования опухоль имела строение серозной аденокарциномы высокой степени злокачественности. Для тщательной ревизии органов брюшной полости и максимальной циторедукции опухолевых очагов решено выполнить срединную лапаротомию. Пальпаторно на всей поверхности сальника определялись мелкозернистые выпячивания. Затем выполнена множественная биопсия брюшины и повторно взяты смывы с брюшной полости. Также на операционном столе взята кровь больной для определения уровня сывороточного маркера СА-125, который составил 146,8 Ед/мл.

На 9-е сутки после операции получен результат планового гистологического исследования: в стенке правой маточной трубы склероз ворсин, атрофия слизистой оболочки и разрастания карциносаркомы с преобладанием эпителиального компонента, представленного низкодифференцированной серозной карциномой (рис. 9), и мезенхимальным компонентом в виде участков хондросаркомы (рис. 10). Эпителиальный компонент карциносаркомы прорастает всю стенку трубы, прилежащую широкую связку и врастает в одном из участков в ткань яичника. В яичнике — инволютивные изменения. Левые придатки, шейка матки и ткань брюшины без признаков опухолевого роста. В сальнике метастазы серозной карциномы.

Послеоперационный период протекал гладко. В дальнейшем пациентке проведена адъювантная химиотерапия — 6 курсов по схеме ТС (наклитаксел внутривенно 175 мг/м² + карбоплатин внутривенно АUC6). Больная остается под наблюдением онколога по месту жительства. Через 6 мес после окончания лечения рецидива не выявлено. Рекомендовано плановое обследование через 3 мес в поликлинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Заключение

РМТ является редкой опухолью, морфологически схожей с карциномой яичника и способной к имплантационному, лимфогенному, гематогенному распространению. При этом прогностически значимыми факторами для опухоли предполагаются стадия заболевания, объем остаточных опухолевых масс, уровень СА-125, а также рассматриваются сосудистая инвазия, степень дифференцировки опухоли и возраст больных. Однако в ряде случаев результаты исследований, представленные в литературных источниках, крайне противоречивы, и для оконча-

тельных выводов требуется анализ большего числа наблюдений. Описанный в данной работе клинический случай редко встречающейся патологии — первичного РМТ, включающего в себя одновременно эпителиальный и саркоматозный компоненты опухоли, — подчеркивает неспецифичность клинической картины заболевания и сложность диагностики РМТ. На основании анализа литературы, данных нашего наблюдения и клинического опыта хирургического отделения опухолей женской репродуктивной сис-

темы РОНЦ им. Н.Н. Блохина мы пришли к выводу, что своевременная диагностика заболевания напрямую влияет на эффективность дальнейшего лечения РМТ. Учитывая возможные пути диссеминации опухоли, предлагается современная стратегия лечения рака фаллопиевой трубы, аналогичная применяемой при раке яичника. Актуальной задачей является исследование данной проблемы в целях дальнейшего повышения эффективности лечения и ранней своевременной диагностики первичного РМТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ 2010;21(2 прил. 1):52–86. [Davydov M.I., Aksel' E.M. Malignant tumors' morbidity of the population of Russia and of CIS countries in 2008. RCRC Herald 2010;21(2 Suppl 1):52–86. (In Russ.)].
2. Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin 2000;50(1):7–33. PMID: 10735013.
3. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И. Саркомы. В кн.: Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. Под ред. В.П. Казаченко. М.: Медицина, 2005. С. 178–220. [Lazareva N.I., Kuznetsov V.V., Zakharova T.I. Sarcomas. In: Clinical oncogynecology. Guidelines for physicians. Ed. by V.P. Kazachenko. Moscow: Meditsina, 2005. Pp. 178–220. (In Russ.)].
4. Laury A.R., Ning G., Quick C.M. et al. Fallopian tube correlates of ovarian serous borderline tumors. Am J Surg Pathol 2011;35(12):1759–65. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318233b0f7. PMID: 22089527.
5. Hu C., Taymor M., Hertig A. Primary carcinoma of the fallopian tube. Am J Obstet Gynecol 1950;59(1):58–67. PMID: 15399626.
6. Berek J.S., Hacker N.F. Practical Gynaecologic Oncology. 4th edn. Lippincott Williams and Wilkins, 2005. Pp. 511–41.
7. Chen C., Li J., Yao G. et al. Tubal origin of ovarian low-grade serous carcinoma. Am J Clin Exp Obstet Gynecol 2013;1(1):13–36. PMID: 25346935.
8. Bodurka D.C., Gershenson D.M. Sarcomas of reproductive tract. Atlas Clin Oncol Soft Tissue Sarcomas 2002;15: 213–27.
9. Eddie S.L., Quartuccio S.M., Moyle-Heyrman G. et al. Tumorigenesis and peritoneal colonization from fallopian tube epithelium. Oncotarget 2015;6(24):20500–12. DOI: 10.18632/oncotarget.3985. PMID: 25971410.
10. Imachi M., Tsukamoto N., Shigematsu T. et al. Malignant mixed Mullerian tumor of the fallopian tube: report of two cases and review of literature. Gynecol Oncol 1992;47(1):114–24. PMID: 1330846.
11. Gagner J.P., Mittal K. Malignant mixed Mullerian tumor of the fimbriated end of the fallopian tube: origin as an intraepithelial carcinoma. Gynecol Oncol 2005;97(1): 219–22. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.11.053. PMID: 15790462.
12. Mundkur A., Rai L., Hebbar S. et al. Fallopian tube choriocarcinoma presenting as ovarian tumour: a case report. J Clin Diagn Res 2015;9(1):QD01–2. DOI: 10.7860/JCDR/2015/9018.5359. PMID: 25738040.
13. Leppien G. Non-uterine gynecological sarcomas. Arch Gynecol Obstet 1987;241(1):25–32. PMID: 3314737.
14. Mariani L., Quattrini M., Galati M. et al. Primary leiomyosarcoma of the fallopian tube: A case report. Eur J Gynaecol Oncol 2005;26(3):333–5. PMID: 15991540.
15. Lim B.J., Kim J.W., Yang W.I. et al. Malignant mixed mullerian tumor of fallopian tube with multiple distinct heterologous components. Int J Gynecol Cancer 2004;14(4):690–3. DOI: 10.1111/j.1048-891X.2004.14432.x. PMID: 15304169.
16. Horn L.C., Werschnik C., Bilek K., Emmert C. Diagnosis and clinical management in malignant Mullerian tumors of the fallopian tube. Arch Gynecol Obstet 1996;258(1): 47–53. PMID: 8789433.
17. Le T., Krepert G.V., Lotocki R.J., Heywood M.S. Malignant mixed mesodermal ovarian tumor treatment and prognosis: a 20 year experience. Gynecol Oncol 1997;65(2):237–40. DOI: 10.1006/gyno.1997.4625. PMID: 9159331.
18. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. World Health Organization classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edn. Lyon: IARC Press, 2014. 307 p.
19. Prat J. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer staging: Rationale and explanation of new FIGO staging 2013. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015;29(6):858–69. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.03.006. PMID: 25890882.
20. Ryu K.J., Kim I.S., Bae H.S. et al. Paratubal cancer found at the time of laparoscopic surgery for adnexal torsion: a case report and literature review. Eur J Gynaecol Oncol 2014;35(6):741–4. PMID: 25556286.
21. Singh N., Gilks C.B., Wilkinson N., McCluggage W.G. Assessment of a new system for primary site assignment in high-grade serous carcinoma of the fallopian tube, ovary, and peritoneum. Histopathology 2015;67(3):331–7. DOI: 10.1111/his.12651. PMID: 25640750.